

한국인의 혈압과 고혈압에 관한

유전체 전장 연관성 연구

(A Genome-wide Association Study of Blood Pressure
and Hypertension in a Korean Population)



연세대학교 보건대학원

역학통계학과

조 희 연

한국인의 혈압과 고혈압에 관한

유전체 전장 연관성 연구

(A Genome-wide Association Study of Blood Pressure
and Hypertension in a Korean Population)

지도 지 선 하 교수

이 논문을 보건학석사학위 논문으로 제출함

2009년 6월 일

연세대학교 보건대학원

역학통계학과

조 회 연

조희연의 보건학석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 보건대학원

2009년 6월 일

감사의 말씀

이렇게 모든 과정을 마무리하며 이 글을 작성하려니 제게 2년 반이라는 시간이 아쉽게만 느껴집니다. 짧을 수도 길 수도 있는 시간동안 많은 것을 얻었고, 많은 것을 배웠습니다. 매 학기가 지날수록 더 좋은 모습이 될 수 있도록 도와주시고 격려해 주신 주위의 모든 분들께 진심으로 감사드립니다.

저에게 연구하는 사람의 마음가짐과 도전정신을 일깨워 주시고 본 논문이 완성되기까지 아낌없이 가르쳐주시고 지도해주신 지선하 교수님께 마음 깊이 감사드립니다. 바쁘신 중에도 세심한 지도와 따뜻한 관심을 주시고, 도움을 주심 박지완 교수님께 진심으로 감사드립니다. 늘 묵묵히 지켜봐 주시지만 아낌없는 조언으로 힘을 주신 남정모 교수님께 감사드립니다.

늘 격려와 용기를 주시고, 지켜봐 주신 설재웅, 김희진 윤지은 선생님과 가족처럼 함께 해 주시고, 아껴주시고, 도와주신 국민건강증진연구소 선생님들께도 머리 숙여 감사드립니다. 2년이라는 짧은 시간동안 기쁘고 즐거울 때, 힘들고 지칠 때 함께해준 삼성생명연구소 GRC 연구원 선생님들께도 감사의 마음을 전합니다.

든든한 후원자이자 늘 믿고 지켜봐주는 사랑하는 아빠, 항상 관심과 사랑으로 걱정해주시고 기다려 주는 우리 엄마, 밤늦게 들어온다고 전화하던 동생에게도 사랑하다는 말을 전합니다. 누구보다도 옆에서 지켜봐주고 버팀목이 되어준 사랑하는 신랑 김대현에게 고맙고 미안한 마음을 전합니다.

저를 걱정해주시고 아껴주신 모든 분들께 머리 숙여 감사의 마음을 전하며 이 논문을 마칩니다.

2009년 7월
조희연

차 례

표 차례	iii
그림 차례	vi
국문 요약	viii
I. 서론	1
1. 연구 배경	1
2. 연구 목적	8
II. 연구 방법	9
1. 연구 대상	9
2. 자료 수집	9
3. 유전자 분석	12
4. 통계 분석 방법	13
III. 연구 결과	15
1. 일반적 특성	15
1.1 연구 대상자의 일반적 특성	15
1.2. 연구대상자의 고혈압에서의 특징	18
2. 혈압과 500K SNP 와의 연관성 분석 (Quantitative trait Locus Study)	20
2.1 수축기 혈압(SBP)과 SNP	20
2.1.1 수축기 혈압과 SNP 연관성 분석 (전체)	20
2.1.2 수축기 혈압과 SNP 연관성 분석 (남자)	23

2.1.3 수축기 혈압과 SNP 연관성 분석 (여자)	26
2.1.4 수축기 혈압과 유전자형(genotype)별 연관성	29
2.2 이완기 혈압(DBP)과 SNP	31
2.2.1 이완기 혈압과 SNP 연관성 분석 (전체)	31
2.2.2 이완기 혈압과 SNP 연관성 분석 (남자)	34
2.2.3 이완기 혈압과 SNP 연관성 분석 (여자)	37
2.2.4 이완기 혈압과 유전자형(genotype)별 연관성	40
3. 고혈압과 500K SNP 와의 연관성 분석 (Case-Control Study)	42
3.1 고혈압과 SNP 연관성 분석 (전체)	42
3.2 고혈압과 SNP 연관성 분석 (남자)	45
3.3 고혈압과 SNP 연관성 분석 (여자)	48
3.4 고혈압과 유전자형(genotype)별 연관성	51
4. 후보 유전자(Candidate gene) 발굴	53
4.1 CDH12 유전자내의 SNP	53
4.2 COLEC11 유전자내의 SNP와 수축기 혈압과의 연관성	59
5. 후보 유전자의 재현성 고찰	65
5.1 선행 GWAS를 통해 발견된 SNP	65
5.2 CDH13 유전자	68
IV. 고 찰	70
V. 결 론	76
참고문헌	78
ABSTRACT	86

표 차 례

Table 1. Classification of blood pressure in adults	2
Table 2. General characteristics of the participants	17
Table 3. Characteristics of the hypertensives and normotensives	19
Table 4. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with systolic blood pressure (SBP) in Korean. ..	21
Table 5. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with systolic blood pressure (SBP) in Korean men	24
Table 6. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with systolic blood pressure (SBP) in Korean women	27
Table 7. Allelic and genotypic effect of the most significant 3 SNPs for systolic blood pressure	30
Table 8. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with diastolic blood pressure (DBP) in Korean	32
Table 9. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with diastolic blood pressure (DBP) in Korean men	35
Table 10. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with diastolic blood pressure (DBP) in Korean women	38

Table 11. Allelic and genotypic effect of the most significant 3 SNPs for diastolic blood pressure	41
Table 12. Top Twenty significant SNPs in the Logistic Regression Analysis for association with hypertension in Korean	43
Table 13. Top Twenty significant SNPs in the Logistic Regression Analysis for association with hypertension in Korean men	46
Table 14. Top Twenty significant SNPs in the Logistic Regression Analysis for association with hypertension in Korean women ..	49
Table 15. Allelic and genotypic OR of the most significant 3 SNPs for hypertension	52
Table 16. Association between systolic blood pressure and 14 SNPs in <i>CDH12</i> gene	55
Table 17. Association between diastolic blood pressure and 14 SNPs in <i>CDH12</i> gene	56
Table 18. Association between hypertension and 14 SNPs in <i>CDH12</i> gene	57
Table 19. Association between systolic blood pressure and 15 SNPs in <i>COLEC11</i> gene	61
Table 20. Association between diastolic blood pressure and 15 SNPs in <i>COLEC11</i> gene	62
Table 21. Association between hypertension and 15 SNPs in <i>COLEC11</i> gene	63
Table 22. Summarized GWAS results of blood pressure	66

Table 23. Association between reported SNPs and phenotype in the 993 Korean population	67
Table 24. Genom-Wide association Study for <i>CDH13</i> gene	69

그림 차례

Figure 1. Outline of study	8
Figure 2. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with systolic blood pressure in Korean. p-value were adjusted for age and sex.	22
Figure 3. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with systolic blood pressure in Korean men. p-value were adjusted for age.	25
Figure 4. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with systolic blood pressure in Korean women. p-value were adjusted for age.	28
Figure 5. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with diastolic blood pressure in Korean. p-value were adjusted for age and sex.	33
Figure 6. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with diastolic blood pressure in Korean men. p-value were adjusted for age.	36
Figure 7. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with diastolic blood pressure in Korean women. p-value were adjusted for age.	39

Figure 8. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the logistic regression model of association with hypertension in Korean. p-value were adjusted for age and sex.	44
Figure 9. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the logistic regression model of association with hypertension in Korean men. p-value were adjusted for age.	47
Figure 10. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the logistic regression model of association with hypertension in Korean women. p-value were adjusted for age.	50
Figure 11. Genomic context of <i>CDH12</i> gene	53
Figure 12. The strength of the linkage disequilibrium among significant 14 SNPs in the <i>CDH12</i> gene	58
Figure 13. Genomic context of <i>COLEC11</i> gene	59
Figure 14. The strength of the linkage disequilibrium among SNP in the <i>COLEC11</i> gene	64
Figure 15. Genomic context of <i>CDH13</i> gene	68

국문 요약

한국인의 혈압과 고혈압에 관한 유전체 전장 연관성 연구

고혈압은 여러 가지 복합적인 원인에 의해 영향을 받는 다인자성 질환으로 나이와 성별 이외에도 환경적인 요인과 유전적인 요인의 영향을 받는다. 몇몇 GWA 연구에서 몇 SNP가 혈압과 연관성이 있다고 보고된바 있다. 본 연구는 전장 유전체 연구 자료를 이용하여 한국인에서 혈압과 고혈압의 유전적 요인과 유전 인자를 찾아보고자 하는데 그 의의를 가진다.

본 연구는 남자 560명(56.39%), 여자 433명(43.61%)으로 구성된 993명을 대상으로 분석하였으며, 이 중 183명(남자 141명, 여자 42명)을 환자군으로 정의하고, 나머지 810명(남자 418명, 여자 388명)을 대조군으로 하였다. Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0을 이용하여 유전자형을 분석하였고, MAF (minor allele frequency) < 0.02, Hardy-Weinberg equilibrium 의 p-value \leq 0.0001, genotype call rates < 95%에 해당하는 SNP을 제외한 346,019 SNP이 통계분석에 사용 되었다.

연구 대상자의 평균 수축기 혈압은 120.85 ± 13.84 (남자 : 124.99 ± 12.42 , 여자 : 115.50 ± 13.76), 평균 이완기 혈압은 73.85 ± 10.39 (남자 : 76.51 ± 10.17 , 여자 : 70.41 ± 9.64), 고혈압은 183명(18.43%, 남

자 : 141명(14.20), 여자 : 42명(4.23%))이다. 다중 선형 회귀 분석을 통해 대상자 전체에서 수축기 혈압과 가장 유의한 연관성을 보인 5q14.3에 위치한 *CDH12* 유전자 내의 rs958625(C<A, $p = 1.22E-07$)는 다중검정에서도 $p < 0.05$ 로 유의하였다. 여성의 수축기 혈압에서 2p25.3의 *COLEC11* 유전자 내에 위치한 SNP중 5개가 $p < 1 \times 10^{-4}$ 수준에서 관찰되었다. 이 결과는 이완기 혈압과 고혈압에서도 관찰되었다. 또한, 다른 GWA 연구에서 보고된 SNP를 본 연구에서 확인한 결과, 서양인에서 보고된 SNP들은 유의하지 않았지만, 최근 한국인에서 유의하였던 rs17249754(A<G)는 $p < 0.01$ 의 수준에서 유의한 결과를 보였다.

본 연구에서 수축기 혈압에서 가장 유의한 결과를 보인 rs958625는 *CDH12* 유전자에 위치하였고, 이 유전자는 뇌의 중추신경계에서 발현되어지는 것으로 알려져 있다. 여성의 수축기 혈압에서 가장 유의한 결과를 보인 *COLEC11* 유전자는 혈액안의 순환과 연관이 있으며, 특히 평활근에서 발현한다고 알려져 있다. 혈압 및 고혈압과 유전적 요인을 더욱 명확하게 규명하기 위하여 연령과 고혈압 환자의 충분한 표본의 수를 가진 환자-대조군연구, 양적형질연구를 통해 이 연구 결과의 타당도를 검증하기 위한 재현성연구와 유전-환경 인자 교호 작용에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

I. 서 론

1. 연구 배경

1.1 혈압(Blood pressure)

1.1.1 혈압

혈압(blood pressure)은 심장박동과 혈관저항에 의해 결정되는 동맥을 순환하는 혈류의 압력으로 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)과 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)으로 측정 한다. 수축기 혈압은 좌심실이 수축하였을 때 좌심실의 압력이 대동맥의 압력보다 증가하면서 대동맥 판막이 열려 혈액이 대동맥으로 이동하였을 때 동맥에서 측정할 수 있는 가장 높은 압력을 의미한다. 좌심실의 수축 후 대동맥 판막이 닫히고 대동맥에서 말초혈관으로 혈액이 이동한 후 대동맥의 가장 낮은 압력을 보이는 시점이 이완기 혈압이다(Darovic, 1995). 혈압이 상승하는 환경적인 원인으로서는 비만, 운동부족, 과다한 육체노동, 정신적인 흥분이나 긴장, 불안, 음주 등 다양하며, 유전적인 원인 또한 무시 할 수 없다.

수축기혈압이 120mmHg 미만이고, 이완기혈압이 80mmHg미만인 경우 정상혈압 이라고 정의한다. 고혈압 전단계(prehypertension)는 수축기 혈압이 120-139mmHg이고, 이완기 혈압은 80-90mmHg으로 정의한다. 고혈압(hypertension)은 수축기 혈압이 140mmHg 이상이거나 이완기 혈압이

90mmHg 이상으로 정의하고, 그 정도에 따라 Stage1과 Stage2로 나뉜다 (Chobanian et al, 2003).

Table 1. Classification of blood pressure in adults

BP Classification	SBP mm Hg	DBP mm Hg
Normal	<120	and <80
Prehypertension	120–139	or 80–89
Stage 1 hypertension	140–159	or 90–99
Stage 2 hypertension	≥160	or ≥100

(JNC-7, 2003)

1.1.2 고혈압의 우리나라 현황

세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)에서는 전 세계의 성인의 약 15-37%가 고혈압과 관련되어 있다고 발표하였다(2002). 2007년 통계청(Korea National Statistical Office, KNSO)이 제시한 우리나라 주요 3대 사망원인으로는 악성신생물(암, cancer), 뇌혈관 질환, 심장 질환으로 총 사망자의 48.3% 차지하는데 우리나라에서 심혈관질환으로 인한 사망은 인구 10만 명당 117.2명을 차지하고 있다(KNSO, 2008).

우리나라 고혈압의 유병률은 30세 이상 성인에서 전체 25.6%이고, 남자는 26.8%, 여자는 24.4%로 남자의 유병률이 여자보다 높았다. 또한 남녀 모두 연령이 높을수록 증가하는 경향이 있다(국민건강영양조사, 2007). 이는 미국(NHANES, 2003-2004)의 만 18세 이상의 고혈압 유병률 29.6%와

비교하여 약간 낮은 수준이다(Ong et al, 2007).

1.1.3 고혈압의 위험요인

고혈압은 여러 가지 복합적인 원인에 의해 영향을 받는 다인자성 질환(multifactorial disease)으로 나이와 성별 외에도 크게 환경적인 요인과 유전적인 요인의 영향을 받는다.

고혈압의 환경적 요인으로는 많은 연구에서 음주, 비만, 운동 부족, 스트레스와 염분 섭취 등이 혈압을 높인다고 보고된 바 있고, 연령도 혈압을 높이는 주요 요인으로 인종에 관계없이 60세 이상이 되면 고혈압 유병률이 60%에 가까워진다. 1990년대 이후 우리나라도 생활양식의 변화로 인해 고혈압의 가족력뿐만 아니라 연령, 음주, 비만, 도시생활 등의 생활양식이 혈압과 강한 연관성을 보였다(주리.정중학, 1997; Choi et al, 2006).

단순히 유전적인 요인이나 환경적인 요인에 의해 질병이 발생하는 것이 아니라 유전과 환경의 교호작용으로 인해 고혈압이 발생한다고 알려져 왔다(Williams et al, 1991).

1.2 유전체 전장 연관성 분석 (Genome-Wide Association Study, GWAS)

1.2.1 개요

유전체라는 것은 유전자 전체를 뜻하는 말이다. 사람의 몸을 구성하는 세포중 적혈구를 제외한 유핵 세포는 세포핵 속에 DNA를 가지고 있고, 그 속에 우리 몸을 구성하는데 필요한 모든 유전자 정보가 들어 있다. 인간 유전체 프로젝트(Human Genome Project, 2003)의 완성으로 인간의 몸은 adenine (A), thymine (T), cytosine (C), guanine (G)의 핵산염기가 약 30억 개의 염기쌍으로 이루어져 있다는 것이 밝혀졌다. 그리고 거기에는 약 10만여 개의 유전자가 있는 것으로 추정되는데, 아직도 그 기능에 대해서 알려진 바가 없는 유전자도 많이 있다.

사람의 유전체를 구성하는 DNA 염기서열의 99.9%는 서로 같고, 오직 0.1%에 의해 개인의 특성이 결정된다고 한다. 유전체상의 염기서열이 동일하지 않은 것이 약 1천 개의 염기 중 1개의 빈도로 나타나는 것을 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이라고 하는데, 약 3백만 개 이상의 SNP가 있는 것으로 알려져 있다(Cargill et al, 1999).

1.2.2 GWAS의 발전

GWAS란 Genome-Wide Association Study 『유전체 전장 연관성 분석』을 말하는데, 수십만 개의 SNP를 이용하여 전체 SNP와 질환과의 연관성을 알아 낼 수 있다는 전제를 바탕으로 하는 연구이다.

최근 SNP를 수단으로 한 질병유전자 연구는 다수의 유전자 (multiple gene)와 환경의 복잡한 상호 작용에 의하여 일어나는 질병 (multifactorial disease)에 집중되고 있는데 대표적으로는 당뇨, 천식, 고혈압, 골다공증, 치매, 암, 비만 등을 들 수 있다.

최근, 한 번에 많은 SNP를 genotype 할 수 있는 대용량 SNP chip 기술이 발전하여 인간 유전체 전체에 존재하는 엄청난 수의 유전변이형을 매우 신속한 속도로 분석할 수 있게 되었으며, 개인 간 유전적 차이를 이용한 맞춤의학을 실현하기 위한 국제적인 경쟁이 치열하게 전개되고 있다.

1.2.3 고혈압과 유전

고혈압은 대부분 만성질환에서와 같이 유전적 요인이 큰 역할을 하며, 혈압의 결정 요인 중 30 ~ 50%가 유전적 소인에 의한다고 한다 (Havlik, 1991).

혈압(blood pressure)은 쌍둥이 연구(twin studies)에서 40 ~ 60% (O'Connor et al, 2008)로 나타나는 등, 원인적으로 복잡한 형질(multiple trait) 중 하나이다. 그 외에도 다수의 가계연구(pedigree studies)와 쌍둥이 연구 등을 통해 수축기 혈압과 이완기 혈압 모두에서 유전성은 $\approx 50\%$ 를 보였다(Hottenga et al, 2007; Arar et al, 2007).

전장유전체 연쇄 분석(Genome-wide linkage studies)을 통해 혈압과 관련된 chromosomal region이 확인 된 바 있다. Krushkal 등은(1997) 수축기 혈압과 관련된 4개의 region (2q22.1-2p21, 5q33.3-5q34, 6q23.1-6q24.1, 15q25.1-15q26.1)을 확인하였고, 2번 염색체에 위치한 solute

carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 5 (SLC4A5) 유전자가 고혈압과 관련된 quantitative trait loci (QTLs)로 제기 되었다 (Barkley et al, 2004). 또한, angiotensin-converting enzyme (ACE) 유전자에서 당뇨병 고혈압에 위험요인으로 제기 된바 있고(Zhou et al, 2002), angiotensinogen (AGT) 유전자는 이미 수년 전 초기고혈압(essential hypertension)과 관련이 있다고 밝혀지는 등 후보 유전자 연관성 연구가 활발히 이루어지고 있다(Caulfield et al, 1994). 반면, 중국인과 일본인에서 고혈압과 관련이 있다고 할만한 loci를 찾지 못한 것과 같이 몇몇 연구에서는 고혈압과 관련성을 찾지 못하는 경우도 있었다(Ranade et al, 2003).

1.2.4 고혈압에 관한 기존 GWAS 연구

GWAS를 통해 고혈압이나 혈압과 관련된 연구로써 Affymetrix chip을 이용한 Framingham Heart Study 100K Project에서는 혈압과 관련된 6개의 SNP이 통계적으로 유의 하였는데, 수축기 혈압에서는 rs10493340 ($p = 1.7 \times 10^{-6}$)과 이완기 혈압에서는 rs1963982 ($p = 3.3 \times 10^{-6}$)가 가장 유의한 연관성을 보였다(Levy et al, 2007). 영국에서 Wellcome Trust Case Control Consortium 데이터를 이용한 연구가 이뤄졌지만 이 연구에서는 다중 가설 비교 유의확률이 5×10^{-7} 의 수준에서 유의한 SNP은 나타나지 않았다(2007). 또한, 유럽인종에서의 수축기 혈압과의 관련성 연구에서 기준 유의확률을 $p < 5 \times 10^{-6}$ 수준으로 rs12153297 (5q34, $p = 3.64 \times 10^{-7}$) 외에도 5개 SNP이 유의하게 나타났으며, 고혈압 군에서 rs116462123 (16q23.3,

$p = 2.34 \times 10^{-6}$) 외에 2개의 SNP이 추가로 연관성이 있다고 보고된 바 있다 (Org et al, 2009). Ying Wang 등은 *STK39* (serine threonine kinase 39) 유전자가 고혈압과 밀접한 관계가 있다고 하였다(2008). 또한, 최근 Cho 등은 한국인에서 *ATP2B1* (ATPase, Ca^{++} transporting, plasma membrane 1) 유전자 근처에 위치한 rs17249754 ($p = 1.3 \times 10^{-7}$)가 수축기 혈압에서 유의하였다고 보고하였다(2009). 그러나 GWAS 자료를 이용하여 유전자와 혈압의 관계를 구체적으로 설명해 주는 연구 결과는 많지 않다.

2. 연구 목적

본 연구는 유전체 전장 연관성 연구(GWAS) 자료를 이용하여 혈압과 고혈압의 유전적 요인 및 유전 인자를 밝힌다.

이에 따른 세부 목표로는 다음과 같다.

- 1) SNP의 유전체 전장 연관성 연구에 기초한 양적형질(quantitative trait) 분석으로 혈압(SBP, DBP)과 연관이 있는 후보 유전자를 발굴한다.
- 2) SNP의 유전체 전장 연관성 연구에 기초한 환자-대조군(case-control)분석으로 고혈압과 연관이 있는 후보 유전자를 발굴한다.
- 3) 기존 문헌을 통해 보고된 고혈압을 비롯한 혈압과 관련한 후보유전자의 재현성을 평가한다.

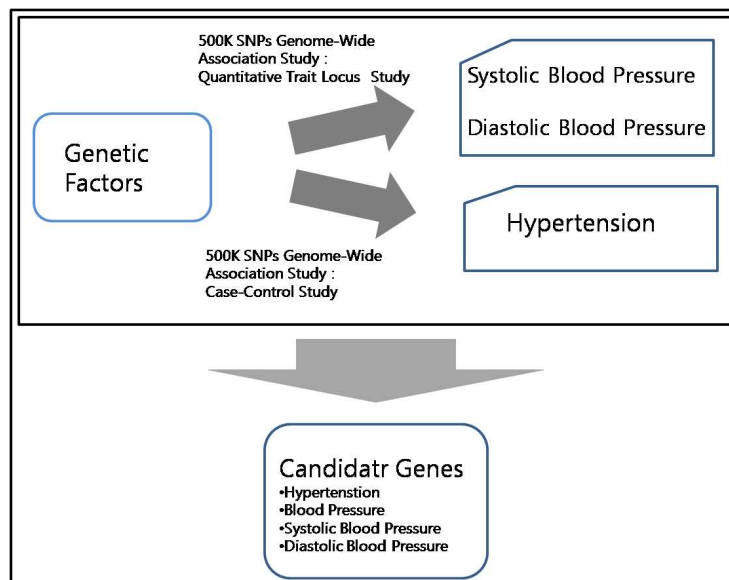


Figure 1. Outline of study

II. 연구 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2006년 4월부터 12월까지 신촌세브란스병원, 영동세브란스병원, 이대목동병원, 분당서울대병원, 고려대학교 구로병원등 5개 건강검진 센터를 방문한 13,756명 중 신체계측(신장, 체중, 비만도, 허리둘레, 혈압 등)과 혈액검사(중성지방, HDL-콜레스테롤, 공복혈당등), 문진(흡연력, 음주력 등)이 누락된 참여자(1,011명)를 제외하고, 나머지 12,745명 중 무작위추출로 1007명을 선택하여 유전자 검사를 Affymetrix Genome-wide Human SNP array 5.0을 이용하여 측정하였다.

남자 560명(56.39%), 여자 433명(43.61%)으로 구성된 993명을 대상으로 분석하였으며, 이 중 고혈압 과거력을 가졌거나, 고혈압 약을 먹는 환자, 혈압이 140mmHg/90mmHg (SBP/DBP) 이상인 참여자 183명(남자 141명, 여자 42명)을 환자군으로 정의하고, 나머지 810명(남자 418명, 여자 388명)을 대조군으로 하였다.

본 연구의 대상자 모두가 서면으로 연구 동의를 했으며, 각 병원의 임상연구심의위원회의 승인을 얻었다.

2. 자료 수집

2.1 신체계측

신체계측 자료는 각 건강 검진 센터에서 혈액검사와 함께 수집하였고, 체중, 신장, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압 등이 측정되었다. 대상자의 체중과 신장은 가벼운 옷만 착용하고 측정되었고, 신체비만지수 (Body Mass Index : BMI, kg/m^2)는 체중(kg)을 신장의 제곱(m^2)으로 나눈 계산 값을 사용하였다. 허리둘레(Waist circumference : WC, cm)는 줄자를 이용하여 가장아래 늑골연과 장골의 중간부위와 중액와선이 수직을 이루는 지점을 측정하는 것을 원칙으로 하였고, 정확한 위치를 가늠하기 어려운 경우는 배꼽 위 3cm부위를 측정하였다. 혈압은 수은주 혈압계와 자동 혈압계를 이용하여 직접 측정하였다.

2.2 혈액검사

대상자들에게 12시간 공복 후 정맥혈을 통해 채혈하였고, 채혈 후 혈청을 분리하여 -70°C 냉동고에 보관하였다. 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol)등의 측정을 위해 Hitachi-7600분석기(hitachi Ltd. Tokyo, Japan)를 사용 하였고, 아디포넥틴(adiponectin) 검사는 효소면역흡착법(enzyme-linked immunosorbent)을 이용하였다(Mesdia Co. Ltd, seoul, Korea). 본 연구 대상자들의 모든 종합검사 결과를 연구 자료로 활용하였는데, 검진센터간의 검사결과 차이에 대한

검정은 대한임상검사정도관리협회에서 시행한 2006년 외부정도관리 결과를 이용하여 그 차이를 보정하기 위해 각 병원 진단검사의학과장의 정도관리 자료 사용에 대한 서면 동의를 얻은 후, 아산병원에 보관중인 참여병원의 외부정도관리 자료를 수집하여 각 병원간의 검사방법별 상관분석을 하였으며, 그 결과 본 연구에 사용된 변수들의 검사수치는 각 병원별로 차이보이지 않았다. 혈액검사자료 중 신촌 세브란스 병원의 병원내부보정공식¹⁾에 의하여HDL-콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 수치를 보정하였고, 영동 세브란스병원의 LDL-콜레스테롤 수치는 직접측정하지 않고 Freidwald²⁾ 공식을 적용하여 산출하여 사용하였다.

$$1) \text{HDL-콜레스테롤} = (\text{HDL-콜레스테롤(측정치)})/1.057-0.861$$

$$\text{LDL-콜레스테롤} = (\text{LDL-콜레스테롤(측정치)})/1.054+0.381$$

$$2) \text{LDL-콜레스테롤} = (\text{총콜레스테롤})-(\text{HDL-콜레스테롤(측정치)})-(\text{중성지방})/5\text{mg/dL}$$

2.3 설문검사

각 지원자들의 일반적인 특성 및 가족력, 병력 등을 알아보기 위해 면접을 통해 설문지를 작성하였다. 설문지는 연령, 성별, 흡연여부(현재흡연, 과거흡연, 비흡연/흡연량), 음주여부 (비음주, 음주/음주량), 운동여부 (운동함, 운동하지 않음), 가족력(부, 모, 형제, 자매), 과거력(암, 심장병, 뇌졸중, 당뇨병 등), 약물 복용력 등의 내용이 포함되어있다. 설문지 개발은

1차적으로 연구에 참여한 5개 종합검진센터에서 사용 중인 문진표를 수집하여 검토 후 필수 항목의 포함여부를 조사한 후, 누락된 필수 설문 항목을 추가적으로 질문을 제작하여 기존 설문에 첨부하여 사용 하였다.

3. 유전자 분석

DNA Link, Inc에서 Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0 으로 유전자검사를 하였다. 유전자의 Quality control call rate (Dynamic Model algorithm)는 86% 이상을 나타내었고, 개개인의 성별을 정확하게 구별하기 위해 X염색체 상의 이형성(heterozygosity)을 확인 하였다. Genotype calling은 birdseed ver.2 algorithm을 통해 시행 되었고, Y 염색체에 대해서는 분석하지 않았다.

DNA 검사에 1007명의 대상자를 분석하였으나, 그 중 표본의 분석율이 낮거나($< 90\%$, MIND (missing rate per INDIVIDUAL) > 0.1 기준 적용), PLINK를 이용하여 IBS 산출식으로 전체 SNP을 분석하여 유전적으로 연관성이 없거나, X 염색체를 통한 유전자 검사와 성별이 일치하지 않은 결과를 제외 하였다. 또한 수축기 혈압과 이완기 혈압의 결측치를 제외한 총 993명의 유전자 분석 결과가 연구에 사용 되었다.

Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0을 통해 500,568 SNP가 유전자 분석되었다. 그 중 Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE)의 $p\text{-value} \leq 0.0001$ 인 14,239 SNP이 제외되었고, 115,008 SNP은 MAF(Minor Allele Frequency) < 0.02 의 기준에 의해 제외되었으며,

genotype call rates < 95%인 42,748 SNP이 제외되었다. 이렇게 Genotype filtering을 통해 총 346,019 SNP이 통계분석에 사용 되었다.

4. 통계 분석 방법

성별에 따른 변수들의 차이와 고혈압과 정상군에서의 변수들의 차이를 보기 위해 기술 통계 분석을 시행 하였다.

혈압을 결정짓는 수축기 혈압과 이완기 혈압에서 SNP와의 연관성을 보기 위해 다중 선형 회귀 분석 모델을 이용 하였고, 대상자 전체, 남자, 여자에서 가장 유의한 SNP를 순서대로 보였다. 고혈압과 SNP와의 연관성은 로지스틱 분석 모델을 이용하였고, 대상자 전체, 남자, 여자에서 가장 유의한 SNP를 순서대로 보였다. 또한 각각에 연령과 성별을 보정하여서 분석하였다.

각 분석에서 가장 유의하게 나온 SNP에 대하여 유전자형(genotype)별로 분석하였다. 수축기 혈압과 이완기 혈압에서는 다중 선형 회귀 분석으로 유전자형별 평균값의 차이를 구하였고, 환자-대조군연구로는 로지스틱 분석으로 odds ratio (OR)를 codominant model에 기초하였다.

다량의 유전자 분석시 검정해야 할 가설 수가 증가 하여 제 1종 오류가 증가하기 때문에 다중검정의 문제점을 해결하기 위해 개발된 분석기법을 제시하였다. 유의수준 α (p-value)를 검사한 총 마커(marker)의 개수로 나눠 준 값을 Bonferroni correction (Westfall et al, 2000)에 의한 p-value 라 한다. 또한, False Discovery Rate (FDR; Benjanini &

Hochberg, 1995; Sabatti et al, 2003) P-value의 값을 가장 작은 것부터 순서대로 나열하여 순차적으로 검정하는 방법이다.

$$\text{bonferoni correction (Bonf)} = \alpha \text{ (p-value)}/k$$

$$\text{false discovery rate (FDR)} = \frac{\text{False positives}}{\text{Total positives}}$$

통계 분석 프로그램으로는 SAS software ver. 9.1.3(SAS Institute Inc, Cary, NC)와 Haploview ver. 4.1(Broad Institute, USA), PLINK ver.1.05 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink>)을 이용 하였다.

Ⅲ. 연구 결과

1. 일반적 특성

1.1 연구 대상자의 일반적 특성

연구의 대상자는 총 993명으로 남자는 560명(56.39%), 여자는 433명(43.61%)이다. 전체 평균 연령은 41.54세이고 남자는 41.92세, 여자는 41.06세로 남자와 여자 사이의 연령의 차이는 없었다($p = 0.110$). 고혈압을 측정하는 변수중 수축기 혈압의 전체 평균은 $120.85 \pm 13.84\text{mmHg}$ (남자 : $124.99 \pm 12.42\text{mmHg}$, 여자 : $115.50 \pm 13.76\text{mmHg}$)이고, 이완기 혈압은 전체 평균 $73.85 \pm 10.39\text{mmHg}$ (남자 : $76.51 \pm 10.17\text{mmHg}$, 여자 : $70.41 \pm 9.64\text{mmHg}$)이었는데, 두 변수 모두 남자가 여자보다 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.0001$). BMI(kg/m^2), 허리둘레(cm), 공복혈당(mg/mL), 총콜레스테롤(mg/mL), LDL-콜레스테롤(mg/mL), 중성지방(mg/mL), 음주량(g/day) 변수에서 남자가 여자보다 유의하게 높게 나타났고($p < 0.0001$), HDL-콜레스테롤(mg/mL), adiponectin($\mu\text{g}/\text{mL}$) 에서는 여자가 남자보다 유의하게 높게 나타났다($p < 0.0001$, Table 2)

전체 고혈압 유병률은 183명(18.43%)이고, 남자는 141명(14.20%), 여자는 42명(4.23%)으로 남자가 여자보다 고혈압 유병률이 높았다. 당뇨병의 유병률(전체 54명, 5.44%) 또한 남자(42명, 4.23%)에서의 유병률이 여자(12명, 1.21%)보다 높았다. 흡연에 대한 응답은 한 번도 흡연하지 않았다는 응

답자가 남자 147명(14.80%), 여자 403명(40.58%)이였고, 과거에 흡연을 한 적이 있다는 응답자가 남자153명(15.41%), 여자 13명(1.31%), 현재에도 흡연하고 있다는 응답이 남자 260명(26.18%), 여자 17명(1.71%)이었다. 음주에 대한 응답에서 남자 511명(51.46%), 여자 242명(24.37%)이 음주를 한다고 응답하였다.

Table 2. General characteristics of the participants

	Men n=560 (56.39%)		Women n=433 (43.61%)		Total n=993 (100%)	
	mean \pm S.D.		mean \pm S.D.		mean \pm S.D.	
AGE (years)	41.92 \pm 8.63		41.06 \pm 8.28		41.54 \pm 8.48	
BMI (kg/m ²) ***	24.56 \pm 2.95		22.54 \pm 3.00		23.68 \pm 3.14	
Waist circumference (cm) ***	85.64 \pm 8.09		75.15 \pm 8.34		81.07 \pm 9.71	
Systolic blood pressure (mmHg) ***	124.99 \pm 12.42		115.50 \pm 13.76		120.85 \pm 13.84	
Diastolic blood pressure (mmHg) ***	76.51 \pm 10.17		70.41 \pm 9.64		73.85 \pm 10.39	
Fasting blood sugar (mg/dL) ***	97.06 \pm 18.61		89.52 \pm 11.65		93.77 \pm 16.38	
Total cholesterol (mg/dL) ***	189.54 \pm 32.99		179.06 \pm 32.53		184.97 \pm 33.18	
HDL-cholesterol (mg/dL) ***	49.79 \pm 10.48		59.92 \pm 13.43		54.21 \pm 12.87	
LDL-cholesterol (mg/dL) ***	113.33 \pm 29.45		102.61 \pm 27.83		108.65 \pm 29.23	
Triglyceride (mg/dL) ***	145.15 \pm 110.92		83.02 \pm 44.30		118.06 \pm 93.48	
Adiponectin (μ g/mL) ***	6.58 \pm 4.14		11.12 \pm 6.77		8.56 \pm 5.89	
Alcohol consumption (g/day) ***	20.54 \pm 32.27		4.50 \pm 10.27		13.55 \pm 26.38	
	N	%	N	%	N	%
Hypertension	141	14.20	42	4.23	183	18.43
Diabetes	42	4.23	12	1.21	54	5.44
Smoking						
Non	147	14.80	403	40.58	550	55.39
Ex	153	15.41	13	1.31	166	16.72
Current	260	26.18	17	1.71	277	27.90
Alcohol						
Non Drink	49	4.93	191	19.23	240	24.17
Drink	511	51.46	242	24.37	753	57.83

1) S.D. : standard deviation

2) *** p-value<0.0001, ** p-value<0.01, * p-value<0.05, t-test (mean difference between men and women)

1.2. 연구대상자의 고혈압에서의 특징

고혈압인 대상자와 정상인 대상자 사이에서의 특성을 살펴보았다.

정상인 대상자는 810명 (81.57%)으로 남자는 419명, 여자는 391명이었고, 고혈압인 대상자는 183명(18.43%)으로 남자는 141명, 여자는 42명이었다. 정상인의 평균연령은 40.67 ± 7.66 세(남자 : 41.11 ± 8.01 , 여자 : 40.21 ± 7.24)이고, 고혈압군의 평균연령은 45.41 ± 10.65 세(남자 : 44.35 ± 9.87 , 여자 : 48.95 ± 12.4)로 고혈압군의 연령이 정상인에 비해 높았다($p < 0.001$). BMI, 수축기혈압, 이완기혈압에서 고혈압군이 정상인에 비해 평균이 높게 나타났다($p < 0.001$). 음주량에서는 전체($p < 0.01$)와 여자($p < 0.0001$)에서는 음주량의 차이가 있었으나, 남자에서는 차이가 나타나지 않았다(Table 3).

정상군에서 현재 흡연 응답자는 207명(25.56%, 남자 : 194명(23.95%), 여자 : 13명(1.60%))이고, 음주를 하는 남자는 383명(47.28%)였고, 여자는 226명(27.90%)으로 나머지는 음주를 한다고 대답하였다. 반면, 고혈압군에서 현재 흡연 응답자는 38.25%(70명, 남자 : 36.07%(66명), 여자 : 2.19%(4명))이고, 음주를 하는 남자는 128명(69.95%)였고, 여자는 16명(8.71%)으로 나머지는 음주를 한다고 대답하였다.

Table 3. Characteristics of the hypertensives and normotensives

	Men n=555 (55.57%)	Women n=426 (43.43%)	Total n=981 (100%)
	mean \pm S.D.	mean \pm S.D.	mean \pm S.D.
Normotensives			
N	419 (42.20%)	391 (39.38%)	810 (81.57%)
AGE (years)	41.11 \pm 8.01 †	40.21 \pm 7.24 ‡	40.67 \pm 7.66 ‡
BMI (kg/m ²)	24.21 \pm 2.77 ‡	22.37 \pm 2.95 †	23.32 \pm 3.00 ‡
Systolic blood pressure (mmHg)	121.30 \pm 9.87 ‡	113.12 \pm 11.62 ‡	117.35 \pm 11.50 ‡
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.28 \pm 7.61 ‡	68.71 \pm 8.05 ‡	71.07 \pm 8.15 ‡
Alcohol consumption (g/day)	19.17 \pm 31.23	4.84 \pm 10.66 ‡	12.25 \pm 24.70 †
Smoking	N (%)	N (%)	N (%)
Non	110 (13.58)	365 (45.06)	475 (58.64)
Ex	115 (14.20)	13 (1.60)	128 (15.80)
Current	194 (23.95)	13 (1.60)	207 (25.56)
Alcohol			
Non-drink	36 (4.44)	165 (20.37)	201 (24.81)
Drink	383 (47.28)	226 (27.90)	609 (75.19)
Hypertensives			
N	141 (14.20%)	42 (4.23%)	183 (18.43%)
AGE (years)	44.35 \pm 9.87	48.95 \pm 12.4	45.41 \pm 10.65
BMI (kg/m ²)	25.62 \pm 3.23	24.08 \pm 3.04	25.27 \pm 3.25
Systolic blood pressure (mmHg)	135.96 \pm 12.77	137.67 \pm 12.33	136.36 \pm 12.66
Diastolic blood pressure (mmHg)	86.12 \pm 10.75	86.24 \pm 8.86	86.15 \pm 10.32
Alcohol consumption (g/day)	24.62 \pm 34.96	1.31 \pm 4.32	19.27 \pm 32.26
Smoking	N (%)	N (%)	N (%)
Non	37 (20.22)	38 (20.77)	75 (40.98)
Ex	38 (20.77)	0 (0.00)	38 (20.77)
Current	66 (36.07)	4 (2.19)	70 (38.25)
Alcohol			
Non-drink	13 (7.10)	26 (14.21)	39 (21.31)
Drink	128 (69.95)	16 (8.74)	144 (78.69)

1)S.D. : standard deviation

2) ‡ p-value<0.0001, † p-value<0.001, † p-value<0.01, t-test (mean difference between hypertensives and normotensives)

2. 혈압과 500K SNP 와의 연관성 분석 (Quantitative trait Locus Study)

2.1 수축기 혈압(SBP)과 SNP

2.1.1 수축기 혈압과 SNP 연관성 분석 (전체)

다중 선형 회귀 분석을 통해 수축기 혈압과 SNP와 연관성을 분석하고 비교하였다.

그 결과, 수축기 혈압과 가장 유의하게 나타난 SNP은 5p14.3 위치에 *CDH12* 유전자에 위치한 rs958625(C<A)로 β 는 -5.602, SE는 1.05, p 는 $1.22E-07$ 로 나타났으며, Bonferonni correction과 False Discovery Rate(FDR) test값은 각각 0.042로, 다중검정의 유의확률 $p < 0.05$ 수준에서도 유의하게 나타났다. 또한 rs1719425(A<G, β = -6.901, SE = 1.36, p = $4.6E-07$), rs669927(T<C, β = -5.761, SE = 1.16, p = $7.33E-07$), rs1882443(T<C, β = -6.383, SE = 1.28, p = $7.86E-07$)은 수축기 혈압과의 연관성 분석에서 $p < 1 \times 10^{-6}$ 수준에서 통계적으로 유의하게 나타났다. 그 외에도 $p < 1 \times 10^{-5}$ 에서 15개의 SNP가 통계적으로 유의하게 나타났다 (Table 4, Figure 2).

Table 4. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with systolic blood pressure (SBP) in Korean.

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	β	SE	p	Bonf	FDR
5	rs958625	22798660	C	A	0.098	CDH12 *	-5.602	1.05	1.22E-07	0.042	0.042
8	rs1719425	16509140	A	G	0.050	MRPL49P2	-6.901	1.36	4.6E-07	0.159	0.068
6	rs669927	96528054	T	C	0.080	KRT18P50*	-5.761	1.16	7.33E-07	0.254	0.068
2	rs1882443	183754364	T	C	0.059	NUP35	-6.383	1.28	7.86E-07	0.272	0.068
1	rs16844287	197385336	A	G	0.070	MIRN181A1	-5.827	1.22	1.93E-06	0.668	0.134
12	rs1356198	71924102	T	C	0.058	TRHDE	-5.956	1.26	2.68E-06	0.926	0.134
6	rs17062729	102539008	T	G	0.066	GRIK2 *	-5.867	1.24	2.71E-06	0.939	0.134
12	rs17380912	17277690	C	G	0.093	LOC390297	-5.145	1.11	4.14E-06	1.000	0.179
9	rs7862892	8731188	A	C	0.051	PTPRD *	-6.133	1.34	5.34E-06	1.000	0.189
6	rs6531	33271429	G	A	0.026	RXRB *	-8.156	1.78	5.47E-06	1.000	0.189
9	rs10756183	11086920	A	G	0.049	LOC646114	-6.333	1.40	6.63E-06	1.000	0.206
9	rs791681	12512037	G	A	0.107	TYRP1	-4.815	1.07	7.14E-06	1.000	0.206
5	rs41444645	149111561	G	C	0.045	PPARGC1B *	6.100	1.37	8.75E-06	1.000	0.219
18	rs9956852	34856594	A	G	0.077	LOC388474	-5.340	1.20	9.22E-06	1.000	0.219
10	rs10998075	52983432	A	C	0.088	PRKG1 *	-4.857	1.09	9.49E-06	1.000	0.219
15	rs379468	67937505	T	G	0.093	TLE3	4.227	0.97	0.00001	1.000	0.291
7	rs12703863	146283095	C	T	0.071	CNTNAP2 *	-5.199	1.19	0.00001	1.000	0.291
4	rs1552215	64941206	A	C	0.039	SRD5A2L2 *	-6.692	1.55	0.00002	1.000	0.303
4	rs17314539	32080646	G	A	0.059	LOC642305	-5.628	1.30	0.00002	1.000	0.303
9	rs1180109	72075087	T	C	0.121	SMC5 *	3.718	0.87	0.00002	1.000	0.303

1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, p : adjusted p for age and sex, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control
2) * : SNP is located in the gene

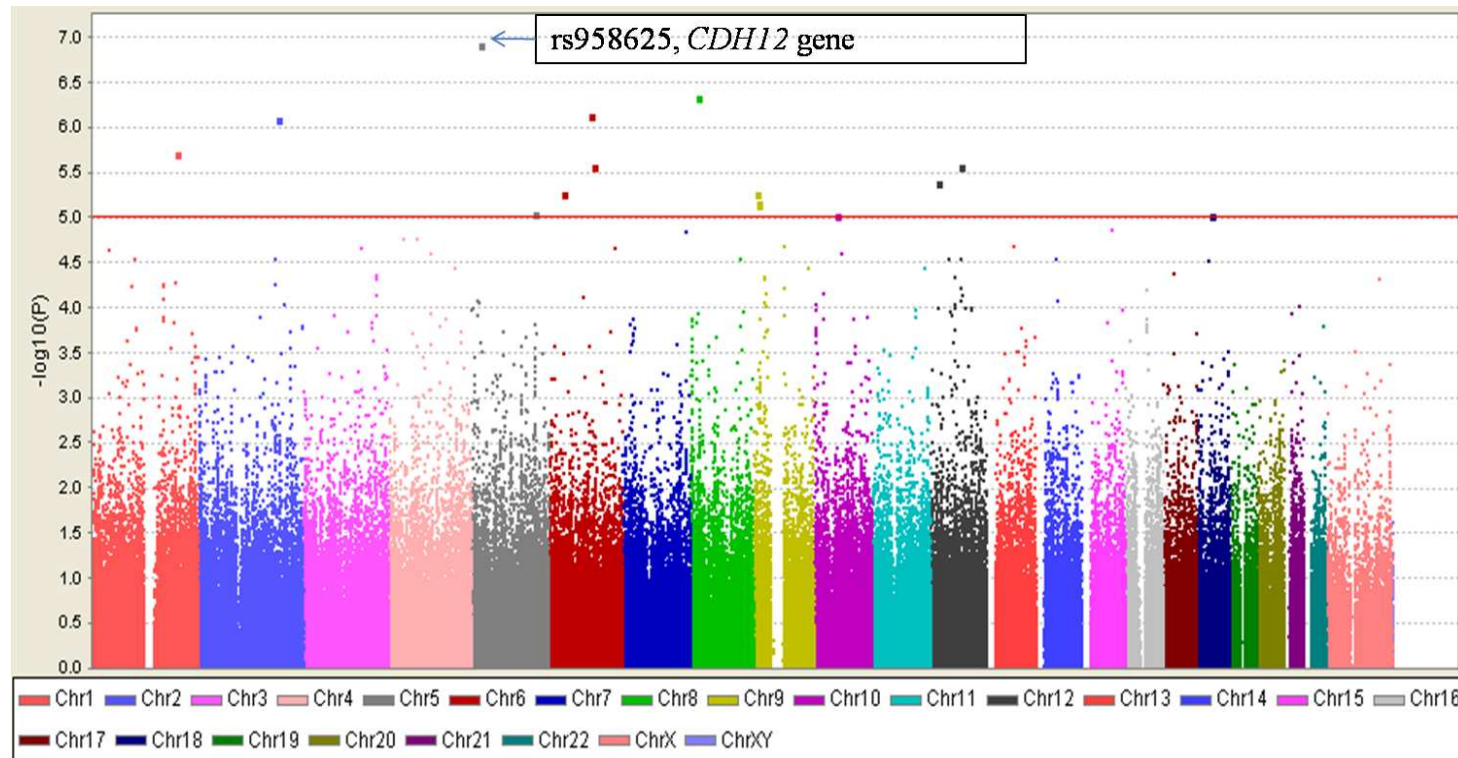


Figure 2. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with systolic blood pressure in Korean. p-value were adjusted for age and sex.

2.1.2 수축기 혈압과 SNP 연관성 분석 (남자)

수축기 혈압을 남자와 여자로 나누어서 SNP와의 연관성을 분석하였다.

남자에서 수축기 혈압과 SNP와의 다중 선형 회귀분석을 통해 살펴 보았는데, 그 중 가장 유의하게 나타난 SNP은 rs10490437(G<T)로 위치는 2p24.3이다. 이 SNP의 β 값은 -5.146이고, SE는 1.08, $p = 2.2E-06$ 였으나, Bonf값은 0.762, FDR값은 0.275로 유의하지 않았다. 이 SNP은 family with sequence similarity 49, member A (FAM49A) 유전자 근처에 위치해 있고, 이 SNP 이외에도 7개의 SNP가 $p < 1 \times 10^{-5}$ 의 수준에서 통계적으로 유의하였다. 그 외에 18q12.2에 위치한 rs7233417(A<G, $\beta = -3.766$, SE = 0.81, $p = 4.25E-06$) 도 유의수준 $p < 1 \times 10^{-5}$ 에서 통계적 유의성을 보여주었다 (Table 5, Figure 3).

Table 5. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with systolic blood pressure (SBP) in Korean men

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	β	SE	p	Bonf	FDR
2	rs10490437	16814603	G	T	0.125	FAM49A	-5.146	1.08	2.2E-06	0.762	0.275
2	rs16982730	16810202	G	T	0.122	FAM49A	-5.293	1.13	3.33E-06	1.000	0.275
2	rs11693345	16813593	G	A	0.121	FAM49A	-5.282	1.14	4.05E-06	1.000	0.275
18	rs7233417	33454178	A	G	0.321	BRUNOL4	-3.766	0.81	4.25E-06	1.000	0.275
2	rs16982758	16813921	C	A	0.122	FAM49A	-5.213	1.12	4.41E-06	1.000	0.275
2	rs11690985	16813403	T	C	0.124	FAM49A	-5.161	1.12	5.26E-06	1.000	0.275
2	rs1024914	16823304	G	A	0.127	FAM49A	-5.049	1.11	6.5E-06	1.000	0.275
2	rs11682177	16820361	C	T	0.123	FAM49A	-5.061	1.11	6.87E-06	1.000	0.275
2	rs11096693	16812597	C	G	0.123	FAM49A	-5.118	1.13	7.14E-06	1.000	0.275
19	rs344797	50499982	G	T	0.260	MARK4 *	-3.639	0.84	0.00002	1.000	0.449
2	rs10179528	41987155	A	G	0.482	LOC400950	3.165	0.73	0.00002	1.000	0.449
X	rs5930628	125120654	T	G	0.405	WDR40C	4.534	1.05	0.00002	1.000	0.449
X	rs5933338	125099810	G	A	0.405	WDR40C	4.534	1.05	0.00002	1.000	0.449
5	rs32216	127667975	C	T	0.112	FBN2 *	4.891	1.14	0.00002	1.000	0.449
X	rs1393013	125039316	T	C	0.404	WDR40C	4.524	1.06	0.00002	1.000	0.449
X	rs12013295	125042603	G	T	0.404	WDR40C	4.512	1.05	0.00002	1.000	0.449
19	rs344807	50491282	C	T	0.267	MARK4 *	-3.566	0.84	0.00002	1.000	0.449
8	rs7459634	15578522	A	C	0.098	TUSC3 *	-5.447	1.28	0.00002	1.000	0.449
1	rs10918239	163911489	T	C	0.174	ALDH9A1 *	4.327	1.02	0.00002	1.000	0.449
7	rs7799974	28364407	A	G	0.188	CREB5 *	3.828	0.91	0.00003	1.000	0.542

1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, p : adjusted p for age, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control

2) * : SNP is located in the gene

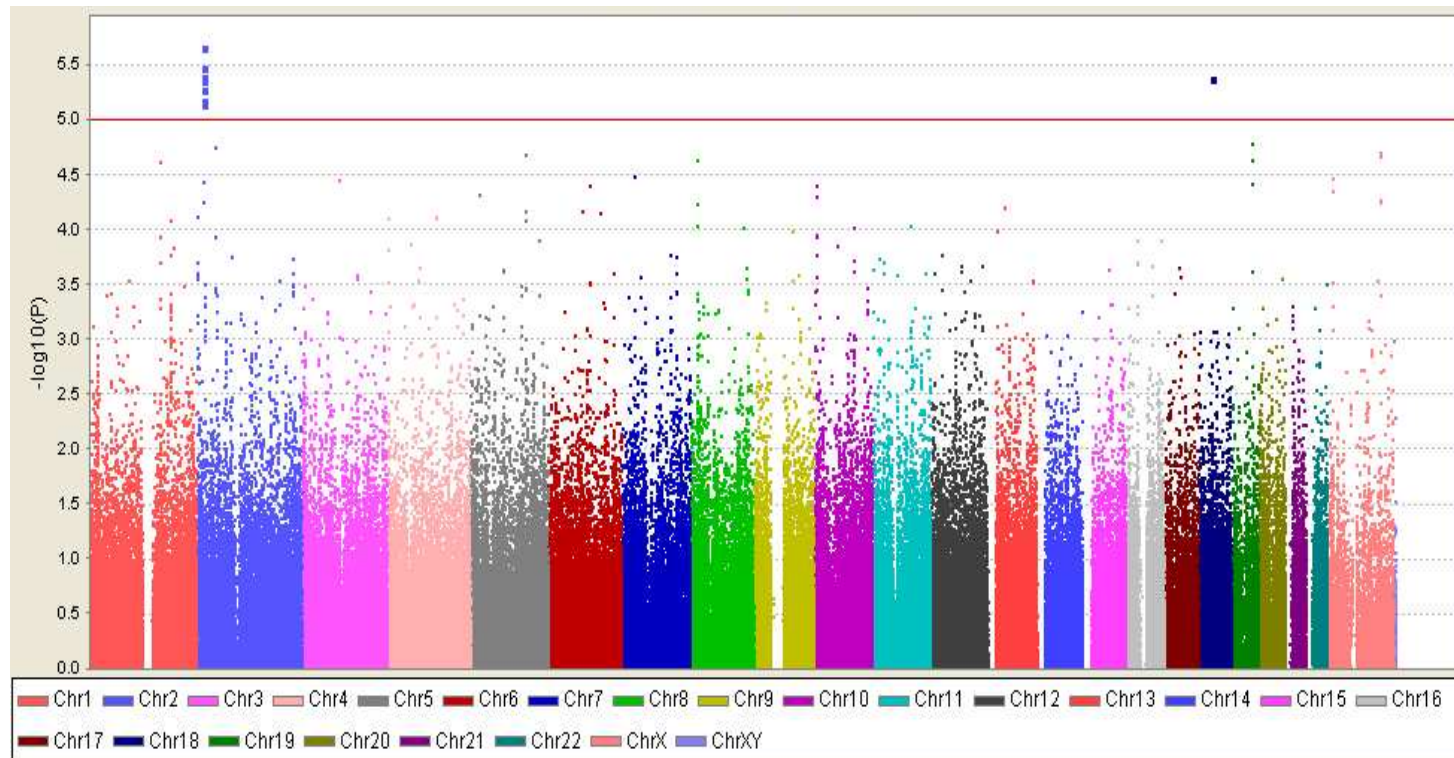


Figure 3. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with systolic blood pressure in Korean men. p-value were adjusted for age.

2.1.3 수축기 혈압과 SNP 연관성 분석 (여자)

여자에서 수축기 혈압과 SNP와의 다중 선형 회귀분석을 통해 살펴 보았다.

그 결과, 여자에서 가장 유의하게 나타난 SNP은 2p25.3에 있는 collectin sub-family member 11 (*COLEC11*) 유전자 안에 위치한 rs11896016(T<C)으로, β 값은 4.563, SE는 0.98, p 는 4.11E-06이었다. 그 외에 *COLEC11* 유전자에 위치해있는 SNP 중 rs12988769(T<C, β = 4.450, SE = 0.97, p = 5.95E-06), rs13000184(A<G, β = 4.347, SE = 0.96, p = 7.26E-06), rs7576886(A<C, β = 4.259, SE = 0.96, p = 0.00001), rs4850070(G<A, β = 4.237, SE = 0.98, p = 0.00002)이 상위 10개 중에 있었다. 이 중 2개(rs12988769, rs13000184)와 RPE65 (retinal pigment epithelium-specific protein 65kDa) 유전자에 위치한 rs17130691(A<T, β = -4.346, SE = 0.96, p = 8.62E-06)도 유의수준 $p < 1 \times 10^{-5}$ 에서 유의하게 나타났다(Table 6, Figure 4).

Table 6. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with systolic blood pressure (SBP) in Korean women

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	β	SE	p	Bonf	FDR
2	rs11896016	3643021	T	C	0.271	COLEC11 *	4.563	0.98	4.11E-06	1.000	0.701
2	rs12988769	3636757	T	C	0.276	COLEC11 *	4.450	0.97	5.95E-06	1.000	0.701
2	rs13000184	3636549	A	G	0.278	COLEC11 *	4.347	0.96	7.27E-06	1.000	0.701
1	rs17130691	68678569	A	T	0.284	RPE65 *	-4.346	0.96	8.62E-06	1.000	0.701
16	rs4889197	71952116	A	G	0.446	TRNAK-UUU	3.748	0.84	0.00001	1.000	0.701
2	rs7576886	3643320	A	C	0.274	COLEC11 *	4.259	0.96	0.00001	1.000	0.721
1	rs17130693	68681457	C	T	0.281	RPE65 *	-4.073	0.93	0.00002	1.000	0.762
2	rs4850070	3633697	G	A	0.274	COLEC11 *	4.237	0.98	0.00002	1.000	0.762
2	rs11126551	76765793	G	A	0.393	LRRTM4	3.629	0.85	0.00002	1.000	0.921
20	rs1576399	50897234	T	C	0.171	RPL36P1	4.869	1.15	0.00003	1.000	0.943
2	rs4676345	241245105	T	G	0.456	GPR35	-3.636	0.87	0.00003	1.000	0.943
21	rs2212380	22403041	C	T	0.136	MAPK6PS2	4.827	1.18	0.00005	1.000	0.943
8	rs9792275	59089520	C	T	0.047	FAM110B *	8.289	2.03	0.00005	1.000	0.943
16	rs4786182	7535702	C	A	0.083	A2BP1 *	6.022	1.47	0.00005	1.000	0.943
12	rs10849792	119726316	C	G	0.231	UNQ1887 *	-4.125	1.01	0.00005	1.000	0.943
1	rs4301655	8236481	A	G	0.413	SLC45A1	3.454	0.85	0.00005	1.000	0.943
2	rs17025484	84769910	T	C	0.047	DNHL1 *	-8.021	1.97	0.00006	1.000	0.943
16	rs4404084	7531942	T	A	0.084	A2BP1 *	5.984	1.48	0.00006	1.000	0.943
16	rs4787040	7500981	T	A	0.080	A2BP1 *	5.964	1.48	0.00006	1.000	0.943
8	rs1122328	59100304	T	C	0.047	FAM110B *	8.285	2.05	0.00007	1.000	0.943

1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, p : adjusted p for age, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control

2) * : SNP is located in the gene

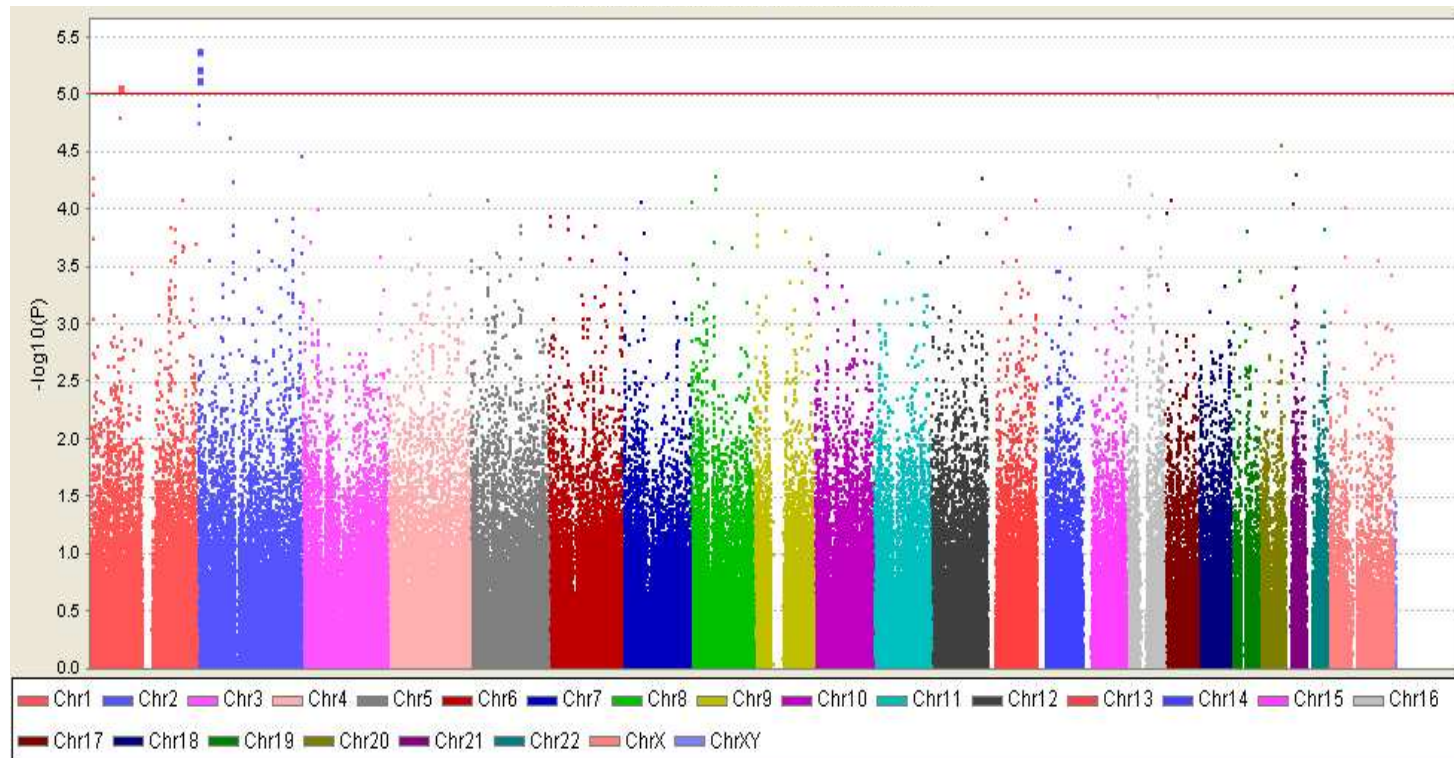


Figure 4. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with systolic blood pressure in Korean women. p-value were adjusted for age.

2.1.4 수축기 혈압과 유전자형(genotype)별 연관성

수축기 혈압과 SNP와의 분석에서 *CDH12* 유전자에 위치한 rs958625(C<A)는 대상자 전체뿐만 아니라 남자와 여자에서 각각 $p = 0.00005$ 와 $p = 0.00032$ 로 통계적 유의확률 $p < 0.0005$ 수준에서 유의하게 나타났다(Table 7). genotype별 수축기 혈압의 평균 비교 결과에서 대상자 전체의 평균은 AA genotype 일 때 122.5 ± 13.70 이고, CA genotype일 때 114.3 ± 12.52 ($\beta = -5.985$, $p = 8.65E-08$), CC genotype 일 때 118.5 ± 9.54 ($\beta = -4.785$, $p = .4495$)이다. 남자와 여자에서도 AA genotype 일 때 보다 CA genotype 일 때 이완기 혈압의 평균이 줄어들었다(Table 7).

남자에서 유의하게 나온 rs10490437(G<T)은 남자에서 뿐 아니라 대상자 전체에서도 $p = 0.00036$ 으로 통계적 유의확률 $p < 0.0005$ 수준에서 유의하게 나타났다(Table 7). 남자에서의 genotype 결과에서도 TT genotype에서 수축기 평균은 126.2 ± 12.36 , GT genotype에서 121.4 ± 11.63 ($\beta = -4.758$, $p = 0.0002$), GG genotype에서 114.2 ± 10.77 ($\beta = -11.88$, $p = 0.0009$)를 보여 주었으며, 대상자 전체에서도 수축기 혈압의 평균은 줄어들었다(Table 7).

여자에서 유의했던 rs11896016(T<C)또한 대상자 전체에서도 $p = 0.0337$ 로 유의수준 $p < 0.05$ 에서 유의하였으며(Table 7), 여자에서의 genotype 결과에서 CC genotype 일 때 평균은 113.4 ± 13.19 를 보여주었으며, TC genotype 일 때 116.2 ± 13.69 ($\beta = 3.177$, $p = 0.0112$), TT genotype 일 때 126.5 ± 12.58 ($\beta = 11.94$, $p = 2.63E-06$)을 나타냈고, 대상자 전체에서 CC genotype 일 때에 비해 TT genotype에서 수축기 혈압의 평균이 오르는 것을 보였다(Table 7).

Table 7. Allelic and genotypic effect of the most significant 3 SNPs for systolic blood pressure

Chr.	SNP	Allele	Total			Men			Women									
			MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p							
5	rs958625	A/C	0.098	-5.602(1.05)	1.2E-07	0.092	-5.721(1.40)	0.00005	0.107	-5.521(1.52)	0.00032							
2	rs10490437	T/G	0.098	-2.988(0.84)	0.00036	0.125	-5.146(1.08)	2.2E-06	0.138	-0.137(1.25)	0.9123							
2	rs11896016	C/T	0.271	1.404(0.66)	0.0337	0.271	-1.248(0.85)	0.1438	0.271	4.563(0.98)	4.1E-06							
			Geno	Freq	Mean ± S.D.	β (SE)	p	Freq	Mean ± S.D.	β (SE)	p	Freq	Mean ± S.D.	β (SE)	p			
5	rs958625	AA	776	122.5 ± 13.70				445	126.0 ± 12.46				331	117.8 ± 13.89				
p14.3		CA	181	114.3 ± 12.52			-5.985(1.11)	8.7E-08	96	119.9 ± 10.84			-6.452(1.48)	1.5E-05	85	108.1 ± 11.33		
		CC	4	118.5 ± 9.54			-4.786(6.33)	0.4495	2	126.5 ± 2.12			1.025(8.66)	0.9058	2	110.5 ± 3.54		
2	rs10490437	TT	750	121.6 ± 14.00				429	126.2 ± 12.36				321	115.6 ± 13.77				
p24.3		GT	218	118.6 ± 13.17			-2.550(0.98)	0.0092	115	121.4 ± 11.63			-4.758(1.28)	0.0002	103	115.5 ± 14.12		
		GG	20	113.5 ± 10.64			-8.006(2.88)	0.0055	12	114.2 ± 10.77			-11.88(3.57)	0.0009	8	112.4 ± 11.07		
2	rs11896016	CC	509	120.5 ± 14.06				289	125.9 ± 12.17				220	113.4 ± 13.19				
p25.3		TC	395	120.5 ± 13.62			0.464(0.85)	0.5869	221	123.8 ± 12.62			-1.977(1.11)	0.0764	174	116.2 ± 13.69		
		TT	65	125.5 ± 12.51			4.589(1.67)	0.0061	38	124.7 ± 12.57			-1.186(2.14)	0.5791	27	126.5 ± 12.58		

1) Chr. : chromosome position, Allele: allele type (major allele/minor allele), MAF : minor allele frequency, β : regression coefficient, SE : standard error, Geno : genotype, Freq : genotype frequency (n), S.D. : standard deviation

2) Adjustment were age, sex in total. Adjustment were age in men, women.

3) rs958625 : SBP_total, rs10490437 : SBP_men, rs11896016 : SBP_women

2.2 이완기 혈압(DBP)과 SNP

2.2.1 이완기 혈압과 SNP 연관성 분석 (전체)

다중 선형 회귀 분석을 통해 이완기 혈압과 SNP와 연관성을 분석하고 비교하였다.

그 결과, 이완기 혈압과 가장 유의하게 나타난 SNP은 17q21.2에 위치해 있는 rs7220322(G<C)로, β 값은 2.013, SE는 0.45이고, p 는 7.81E-06으로 유의수준 $p < 10^{-5}$ 에서 유의하였다. 그러나 Bonf과 FDR값은 각각 1.000과 0.831로 유의하게 나타나지 않았다. 유의 수준 $p < 1 \times 10^{-5}$ 에서는 rs7220322만이 유의하게 나타났으며, 그 외에도 rs2246597(A<G, $\beta = 3.341$, SE = 0.45, $p = 0.00001$)등 36개의 SNP이 유의 수준 $p < 1 \times 10^{-4}$ 에서 통계적으로 유의하였다(Table 8, Figure 5).

Table 8. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with diastolic blood pressure (DBP) in Korean

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	β	SE	p	Bonf	FDR
17	rs7220322	36499917	G	C	0.498	KRTAP4P1	2.013	0.45	7.81E-06	1.000	0.831
13	rs2246597	43728693	A	G	0.098	SERP2	3.341	0.76	0.00001	1.000	0.831
11	rs4935810	122136788	C	T	0.427	UBASH3B *	1.938	0.44	0.00001	1.000	0.831
4	rs6813398	10478146	G	C	0.312	MIST	-2.090	0.48	0.00002	1.000	0.831
8	rs16887070	116242422	C	T	0.048	TRPS1	-4.381	1.02	0.00002	1.000	0.831
13	rs9562961	49833842	G	C	0.366	FAM10A4	1.972	0.46	0.00002	1.000	0.831
5	rs17144163	117911495	C	G	0.154	DTWD2	2.671	0.63	0.00003	1.000	0.831
1	rs1221502	191543598	A	C	0.407	CDC73	-1.854	0.44	0.00003	1.000	0.831
1	rs6665069	191349506	C	A	0.459	GLRX2	-1.824	0.44	0.00003	1.000	0.831
6	rs16874029	46026503	G	C	0.065	CLIC5*	3.709	0.89	0.00003	1.000	0.831
4	rs4074742	10476142	C	A	0.315	MIST	-1.996	0.48	0.00003	1.000	0.831
13	rs41487947	92615046	C	A	0.099	GPC6	3.008	0.72	0.00004	1.000	0.831
16	rs7205074	73777510	C	A	0.164	ZFP1	-2.471	0.60	0.00004	1.000	0.831
13	rs2240810	49829601	T	C	0.353	FAM10A4	1.933	0.47	0.00004	1.000	0.831
13	rs1924374	49829392	C	T	0.353	FAM10A4	1.933	0.47	0.00004	1.000	0.831
11	rs7936263	132884694	G	A	0.333	OPCML *	1.869	0.46	0.00005	1.000	0.831
1	rs12410806	167984860	A	G	0.124	SELE	2.703	0.67	0.00006	1.000	0.831
2	rs11126551	76765793	G	A	0.377	LRRTM4	1.830	0.46	0.00006	1.000	0.831
5	rs11950832	117911872	A	C	0.147	TDWD2	2.589	0.65	0.00007	1.000	0.831
9	rs2810489	135912521	G	A	0.367	BRD3 *	-1.838	0.46	0.00007	1.000	0.831

1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, p : adjusted p for age and sex, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control
2) * : SNP is located in the gene

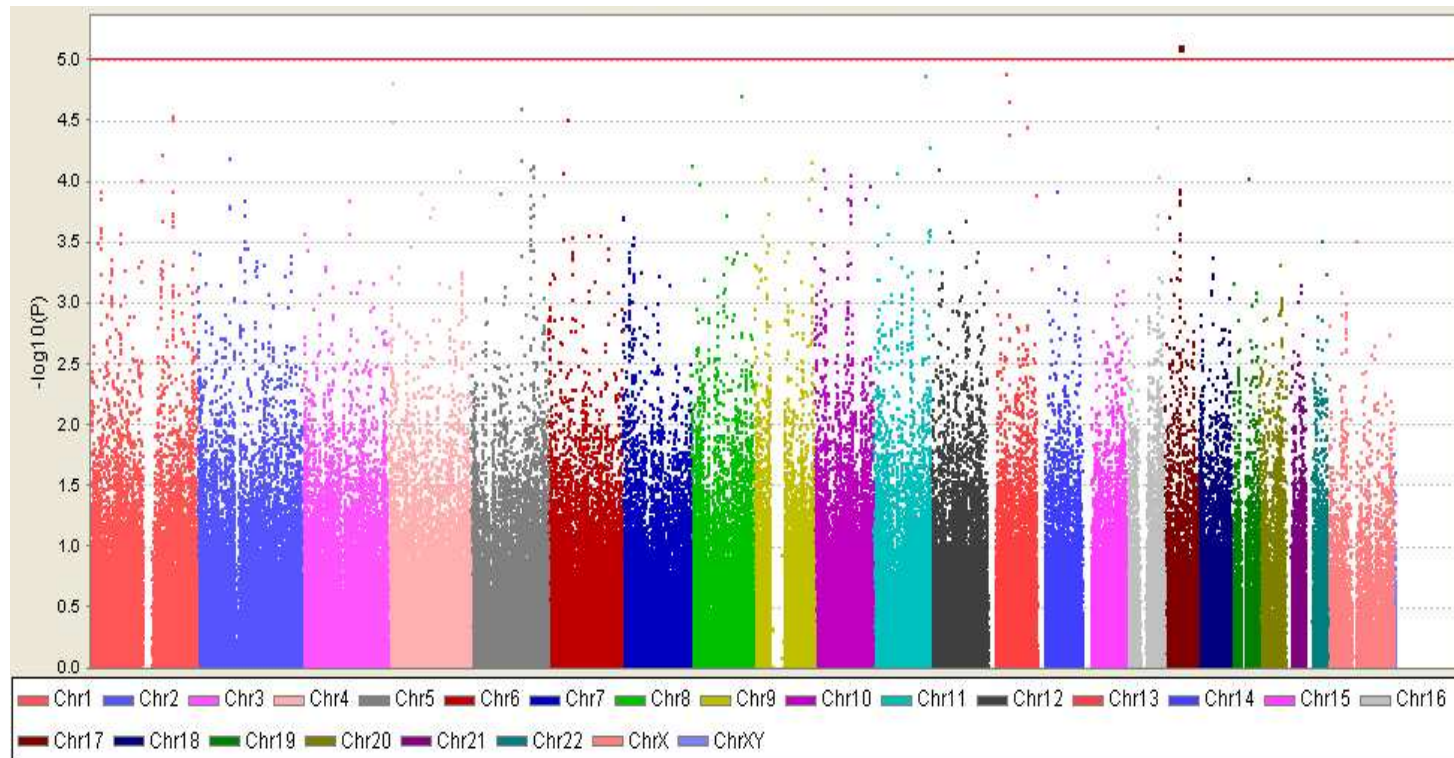


Figure 5. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with diastolic blood pressure in Korean. p-value were adjusted for age and sex.

2.2.2 이완기 혈압과 SNP 연관성 분석 (남자)

이완기 혈압을 남자와 여자로 나누어서 SNP와의 연관성을 분석하여, 대상자 전체와 비교하였다.

남자에서 이완기 혈압과 SNP와의 연관성분석을 통해 가장 유의하게 보인 SNP은 rs4541776(G<A)으로 6q22.3에 위치해 있으며, β 값은 -3.018, SE는 0.65, p 는 3.66E-06을 보여주었다. Bonf와 FDR의 값은 각각 1.000과 0.636으로 계산되었다. 그 외에도 rs2246597(A<G, β : 4.678, SE : 1.00, p : 3.73E-06), rs41487947(C<A, β = 4.325, SE = 0.94, p = 5.52E-06)이 1×10^{-5} 미만에서 유의성을 보여주었고, P는 1×10^{-4} 미만으로 30개의 SNP이 유의하게 나타났다(Table 9, Figure 6).

또한 두 번째로 유의하게 나타나 rs2246597(A<G, p = 3.73E-06)는 대상자 전체에서도 p = 0.00001로 유의확률 $p < 1 \times 10^{-3}$ 수준에서 유의하게 보여줬었다(Table 8).

Table 9. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with diastolic blood pressure (DBP) in Korean men

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	β	SE	p	Bonf	FDR
6	rs4541776	121944568	G	A	0.309	GJA1	-3.018	0.65	3.66E-06	1.000	0.636
13	rs2246597	43728693	A	G	0.103	SERP2	4.678	1.00	3.73E-06	1.000	0.636
13	rs41487947	92615046	C	A	0.105	GPC6	4.325	0.94	5.52E-06	1.000	0.636
9	rs10816459	108818077	T	C	0.425	ZNF462	2.657	0.60	0.00001	1.000	0.833
9	rs629518	37371688	G	A	0.455	ZCCHC7	2.667	0.62	0.00002	1.000	0.833
9	rs7869905	134641205	G	C	0.197	C9orf98 *	-3.114	0.73	0.00002	1.000	0.833
9	rs2809247	134644297	A	G	0.197	C9orf98 *	-3.114	0.73	0.00002	1.000	0.833
16	rs1364319	17451248	G	A	0.038	XYLT1 *	6.812	1.59	0.00002	1.000	0.833
18	rs7243439	33410194	G	A	0.028	BRUNOL4	-7.585	1.80	0.00003	1.000	0.833
20	rs293737	31389139	C	G	0.430	C20orf114	-2.551	0.62	0.00004	1.000	0.833
18	rs7243428	33410175	G	A	0.027	BRUNOL4	-7.525	1.82	0.00004	1.000	0.833
11	rs7107048	11974796	T	C	0.082	DKK3 *	-4.698	1.14	0.00005	1.000	0.833
18	rs9955296	33410535	C	A	0.027	BRUNOL4	-7.490	1.83	0.00005	1.000	0.833
10	rs17154065	13902265	A	G	0.158	FRMD4A *	3.447	0.84	0.00005	1.000	0.833
2	rs10166062	193877574	T	C	0.360	PCGEM1	-2.508	0.62	0.00006	1.000	0.833
7	rs7799974	28364407	A	G	0.188	CREB5 *	3.037	0.75	0.00006	1.000	0.833
2	rs16835141	193856285	T	C	0.404	PCGEM1	-2.500	0.62	0.00006	1.000	0.833
7	rs10274012	3506767	G	A	0.076	SDK1 *	4.623	1.14	0.00006	1.000	0.833
3	rs9290781	185312427	A	C	0.028	HSP90AAP	7.464	1.86	0.00007	1.000	0.833
13	rs9555329	106669145	T	C	0.097	LOC728215 *	-4.153	1.04	0.00008	1.000	0.833

1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, p : adjusted p for age, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control

2) * : SNP is located in the gene

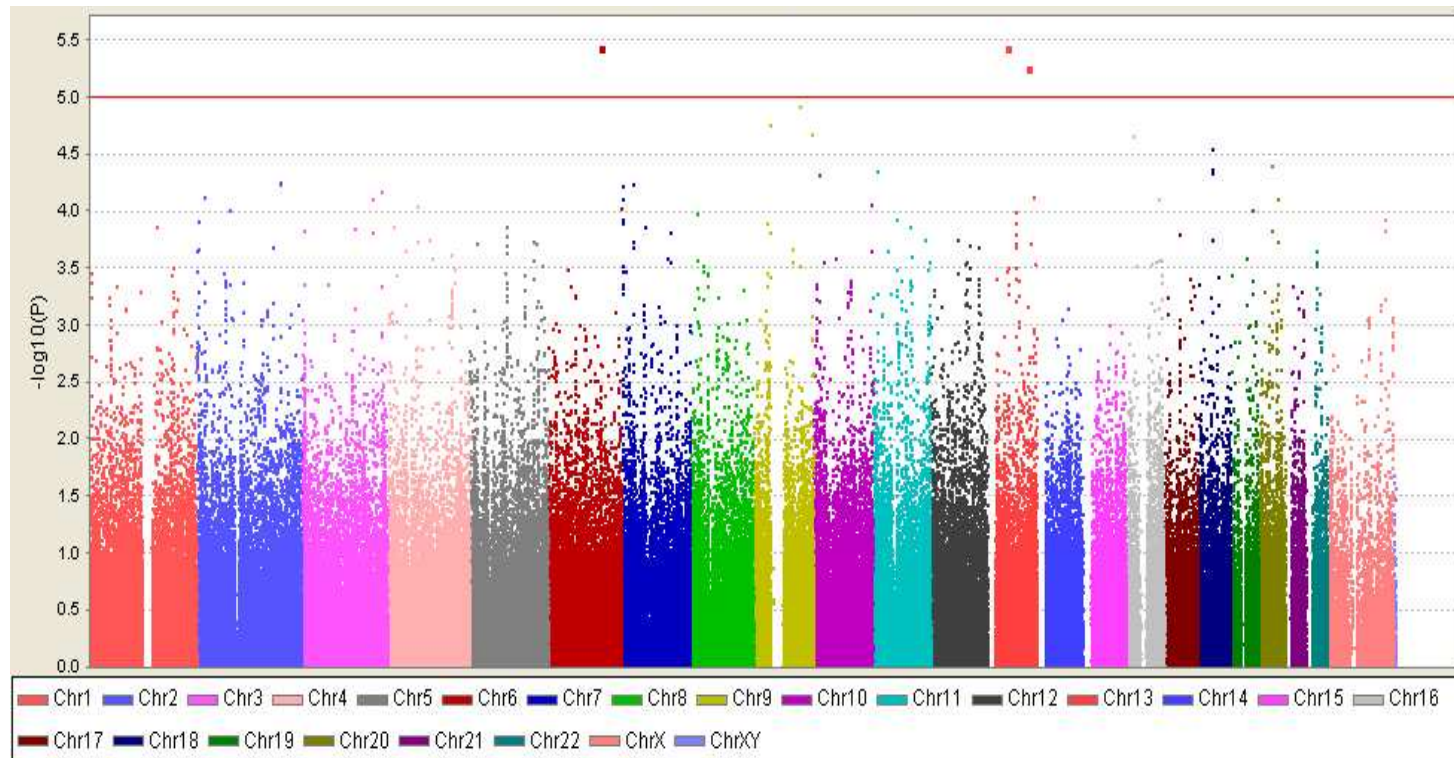


Figure 6. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with diastolic blood pressure in Korean men. p-value were adjusted for age.

2.2.3 이완기 혈압과 SNP 연관성 분석 (여자)

여자에서 이완기 혈압과 SNP와의 연관성 분석을 통해 가장 유의하게 나타난 SNP은 rs11126551(G<A)로 2p12에 위치해 있으며, 이 SNP의 β 값은 3.066이고, SE는 0.64, p 는 2.10E-06이다. 이 SNP의 Bonf과 FDR의 값은 0.725로 계산되어졌다. 그 외 rs2309984(T<A, β = 2.921, SE = 0.63, p = 4.49E-06)은 $p < 1 \times 10^{-5}$ 에서 유의성을 보여 주었으며, $P < 1 \times 10^{-4}$ 에서 는 26개의 SNP이 유의하게 나타났다(Table10, Figure 7).

Table 10. Top Twenty significant SNPs in the Linear Regression Analysis for association with diastolic blood pressure (DBP) in Korean women

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	β	SE	p	Bonf	FDR
2	rs11126551	76765793	G	A	0.393	LRRTM4	3.066	0.64	2.10E-06	0.725	0.725
9	rs2309984	73365540	T	A	0.419	TMEM2	2.921	0.63	4.49E-06	1.000	0.776
20	rs4815670	4164864	G	A	0.384	ADRA1D *	2.784	0.63	0.00001	1.000	0.996
1	rs7517484	42023043	C	T	0.304	HIVEP3 *	3.030	0.71	0.00003	1.000	0.996
5	rs3815829	156660270	C	T	0.036	CYFIP2 *	6.738	1.62	0.00004	1.000	0.996
5	rs7718129	40564436	C	G	0.478	PTGER4	2.519	0.61	0.00004	1.000	0.996
17	rs16975820	65994220	A	G	0.428	KCNJ2	-2.665	0.65	0.00005	1.000	0.996
8	rs7006075	69693761	A	G	0.135	C8orf34 *	3.642	0.89	0.00005	1.000	0.996
1	rs882595	168096439	T	C	0.186	SCYL3 *	3.220	0.79	0.00005	1.000	0.996
20	rs6014133	52734118	A	C	0.319	DOK5	-2.753	0.67	0.00005	1.000	0.996
2	rs985343	76765290	T	G	0.437	LRRTM4	2.545	0.62	0.00005	1.000	0.996
3	rs16849217	163670024	G	C	0.086	LOC100132484	4.607	1.13	0.00006	1.000	0.996
5	rs10463674	115310881	C	T	0.394	AP3S1	-2.755	0.68	0.00006	1.000	0.996
1	rs2057006	6239471	G	C	0.425	GPR153 *	2.578	0.64	0.00006	1.000	0.996
10	rs12356849	130991846	C	T	0.123	MGMT	4.218	1.04	0.00006	1.000	0.996
2	rs41426449	108710277	G	A	0.045	RANBP2	6.009	1.48	0.00006	1.000	0.996
2	rs1618433	108710170	G	C	0.045	RANBP2 *	6.013	1.49	0.00006	1.000	0.996
12	rs2656804	53707517	T	C	0.334	NEUROD4	2.700	0.67	0.00007	1.000	0.996
7	rs11771077	52615300	T	A	0.411	LOC392027	2.520	0.63	0.00007	1.000	0.996
1	rs6424944	182532800	G	T	0.366	C1orf21	2.758	0.69	0.00007	1.000	0.996

1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, p : adjusted p for age, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control

2) * : SNP is located in the gene

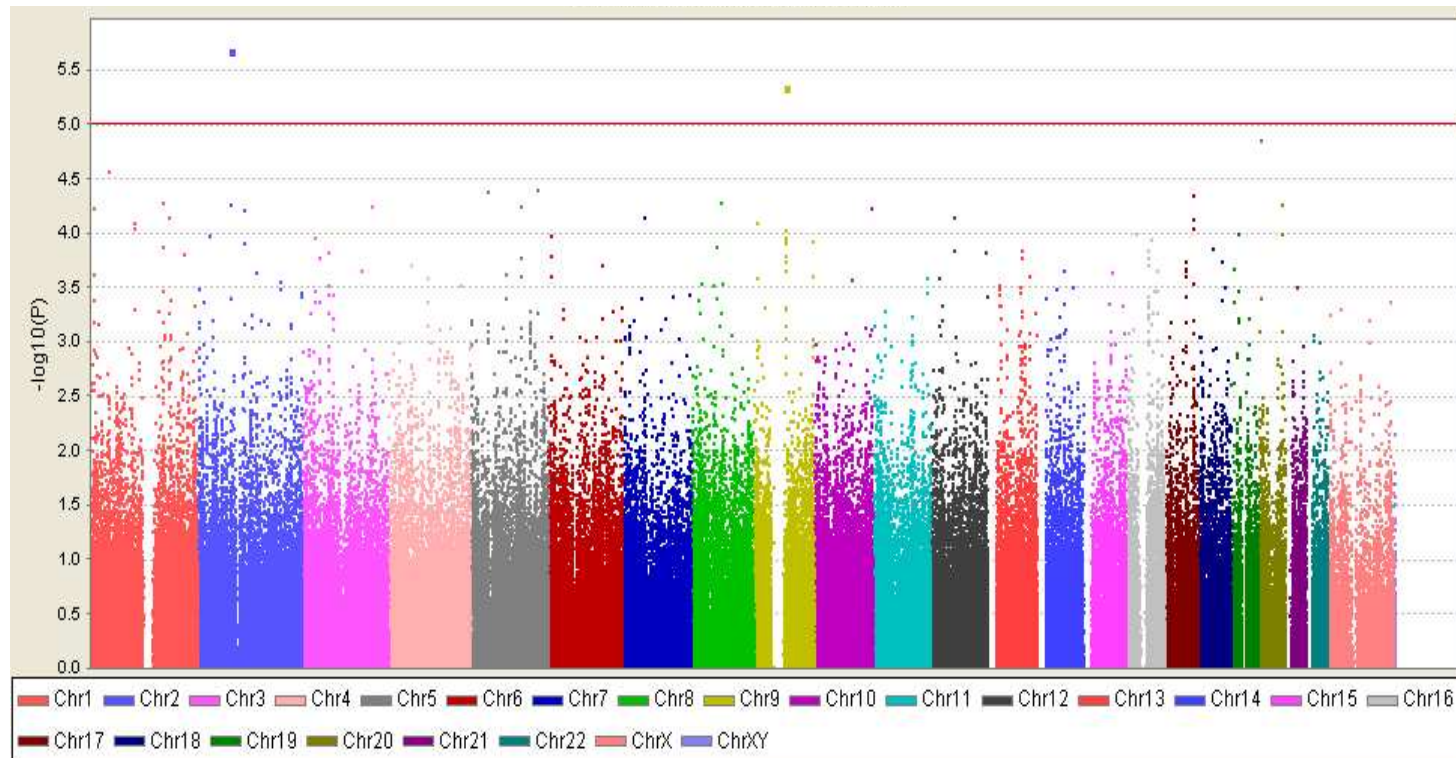


Figure 7. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the linear regression model of association with diastolic blood pressure in Korean women. p-value were adjusted for age.

2.2.4 이완기 혈압과 유전자형(genotype)별 연관성

이완기 혈압과 SNP의 연관성 분석에서 가장 유의하게 보인 rs7220322(C<G)은 대상자 전체뿐만 아니라 남자($p = 0.00016$), 여자($p = 0.01754$)에서 통계적 유의 확률 $p < 0.05$ 에서 유의하게 나타났다(Table 11). genotype별 이완기 혈압의 평균을 비교한 결과에서 대상자 전체의 평균은 CC genotype에서 71.71 ± 9.67 이고 GC genotype에서 73.92 ± 9.98 ($\beta = 2.162$, $p = 0.0051$), GG genotype에서 75.73 ± 11.45 ($\beta = 4.025$, $p = 7.94E-06$)이고, 남자에서 GG genotype에서 평균은 유의확률 $p < 0.05$ 수준에서 유의하게 증가(CC: 74.31 ± 8.82 , GG : 78.98 ± 11.20)하였고, 여자에서는 감소(CC : 71.71 ± 10.47 , GG : 68.26 ± 9.68)하였다(Table 11).

남자에서 유의 했던 rs4541776(G<A)는 남자 뿐 아니라 대상자 전체에서도 $p = 0.00027$ 로 유의확률 $p < 0.001$ 의 수준에서 유의하게 나타났다(Table 11). 남자의 genotype 결과에서 AA genotype의 이완기 혈압의 평균은 78.27 ± 9.92 이고, GA genotype은 75.15 ± 9.88 ($\beta = -3.110$, $p = 0.0005$), GG genotype은 72 ± 10.15 ($\beta = -5.923$, $p = 8.48E-05$)의 결과를 보였으며, 대상자 전체에서 역시 같은 결과를 보였다(Table 11).

여자에서 유의했던 rs11126551(G<A)도 대상자 전체($p = 0.00006$)에서도 통계적 유의확률 $p < 0.0001$ 의 수준에서 유의성을 보였다(Table 11). 여자의 AA genotype의 이완기 혈압의 평균은 67.77 ± 8.78 이고, GA genotype은 71.44 ± 10.14 ($\beta = 3.657$, $p = 0.0003$)이고, GG genotype은 74.15 ± 9.11 ($\beta = 5.848$, $p = 1.33E-05$)로 나타났고, 대상자 전체에서도 같은 결과를 보였다(Table 11).

Table 11. Allelic and genotypic effect of the most significant 3 SNPs for diastolic blood pressure

Chr.	SNP	Allele	Total			Men			Women								
			MAF	β (SE)		p	MAF	β (SE)		p	MAF	β (SE)		p			
17	rs7220322	C/G	0.498	2.013(0.45)		7.8E-06	0.495	2.322(0.61)		0.00016	0.500	-1.549(0.65)		0.01754			
6	rs4541776	A/G	0.317	-1.747(0.48)		0.00027	0.309	-3.018(0.65)		3.7E-06	0.326	-0.144(0.70)		0.83650			
2	rs11126551	A/G	0.377	1.830(0.46)		0.00006	0.364	0.678(0.63)		0.28610	0.393	3.066(0.64)		2.1E-06			
		Geno	Freq	Mean \pm S.D.		β (SE)	p	Freq	Mean \pm S.D.		β (SE)	p	Freq	Mean \pm S.D.		β (SE)	p
17	rs7220322	CC	243	71.71 \pm 9.67				138	74.34 \pm 8.82				107	71.71 \pm 10.47			
q21.2		GC	497	73.92 \pm 9.98		2.162(0.77)	0.0051	281	76.19 \pm 9.99		1.849(1.04)	0.0767	216	70.97 \pm 9.18		-0.695(1.12)	0.5341
		GG	239	75.73 \pm 11.45		4.025(0.90)	7.9E-06	132	78.98 \pm 11.20		4.655(1.22)	0.0002	105	68.26 \pm 9.68		-3.108(1.30)	0.0172
6	rs4541776	AA	458	74.96 \pm 10.64				264	78.27 \pm 9.92				194	70.46 \pm 9.92			
q22.3		GA	430	73.13 \pm 9.99		-1.697(0.66)	0.0104	236	75.15 \pm 9.88		-3.110(0.89)	0.0005	194	70.67 \pm 9.58		0.240(0.96)	0.8034
		GG	97	71.19 \pm 9.79		-3.554(1.10)	0.0013	53	72.38 \pm 10.15		-5.923(1.50)	8.5E-05	44	69.75 \pm 9.24		-0.723(1.58)	0.6484
2	rs11126551	AA	382	72.49 \pm 10.41				221	75.93 \pm 10.17				161	67.77 \pm 8.78			
p12		GA	441	74.48 \pm 9.99		2.025(0.69)	0.0033	251	76.78 \pm 9.26		0.872(0.93)	0.3505	190	71.44 \pm 10.14		3.657(0.99)	0.0003
		GG	144	75.67 \pm 11.03		3.542(0.96)	0.0003	73	77.15 \pm 12.51		1.212(1.37)	0.3753	71	74.15 \pm 9.11		5.848(1.33)	1.3E-05

1) Chr. : chromosome position, Allele: allele type (major allele/minor allele), MAF : minor allele frequency, β : regression coefficient, SE : standard error, Geno : genotype, Freq : genotype frequency (n), S.D. : standard deviation

2) Adjustment were age, sex in total. Adjustment were age in men, women.

3) rs7220322 : DBP_total, rs4541776 : DBP_men, rs11126551 : DBP_women

3. 고혈압과 500K SNP 와의 연관성 분석 (Case-Control Study)

3.1 고혈압과 SNP 연관성 분석 (전체)

로지스틱 회귀분석을 통해 고혈압과 500K SNP의 연관성을 살펴보았다.

그 결과, 고혈압과 고혈압이 아닌 정상군과의 비교에서 가장 유의한 연관성을 보인 SNP은 3q27.3에 위치한 rs2016872(C<T)로 OR은 1.80, OR의 95% 신뢰구간(CI)은 1.41-2.31, p는 2.89E-06이었다. 그러나 다중검정의 증가된 임의 오차 부분에 대한 보정을 해준 Bonf과 FDR에서는 모두 유의하지 않았다(Bonf = 1.000, FDR = 0.985). 또한 $p = 1 \times 10^{-5}$ 미만에서 2q32 위치의 ATF2 (activating transcription factor 2) 유전자 내에 있는 rs2302664(C<G, OR = 4.18, 95%CI = 1.41-2.31, $p = 6.53E-06$) 또한 유의성을 보였다(Table 12, Figure 8). 그 외에도 고혈압과 연관성을 보이는 SNP의 유의확률이 $p < 1 \times 10^{-4}$ 수준에서 16개가 유의성을 보였다.

Table 12. Top Twenty significant SNPs in the Logistic Regression Analysis for association with hypertension in Korean

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	OR	95%CI	p	Bonf	FDR
3	rs2016872	189134121	C	T	0.357	BCL6	1.80	1.41-2.31	2.89E-06	1.000	0.985
2	rs2302664	175647963	C	G	0.026	ATF2 *	4.18	2.25-7.79	6.53E-06	1.000	0.985
10	rs7895934	78874197	A	G	0.156	KCNMA1 *	0.41	0.27-0.62	0.00003	1.000	0.985
4	rs4639153	108915773	T	C	0.107	PAPSS1	2.07	1.47-2.92	0.00003	1.000	0.985
20	rs12480959	49086289	A	T	0.303	KCNQ1	0.55	0.41-0.73	0.00004	1.000	0.985
5	rs34687	34042267	T	C	0.137	AMACR *	0.38	0.24-0.60	0.00004	1.000	0.985
9	rs11144429	77237074	A	T	0.139	OSTF1	1.93	1.41-2.65	0.00005	1.000	0.985
12	rs2723285	116750469	T	C	0.274	KSR2 *	1.69	1.31-2.19	0.00005	1.000	0.985
12	rs2723283	116751438	T	C	0.275	KSR2 *	1.69	1.31-2.18	0.00006	1.000	0.985
13	rs4942369	44313193	T	C	0.372	NUFIP1	0.58	0.44-0.76	0.00006	1.000	0.985
3	rs6768935	189121985	C	A	0.361	BCL6	1.65	1.29-2.12	0.00007	1.000	0.985
9	rs1751805	77245570	C	T	0.149	OSTF1	1.85	1.37-2.51	0.00007	1.000	0.985
9	rs473299	77232747	A	G	0.139	OSTF1	1.89	1.38-2.60	0.00008	1.000	0.985
9	rs7854515	77242670	T	C	0.149	OSTF1	1.84	1.36-2.49	0.00009	1.000	0.985
7	rs711457	109052233	T	C	0.332	EIF3IP1	1.64	1.28-2.10	0.00009	1.000	0.985
10	rs2095868	130132913	T	C	0.313	MKI67	1.64	1.28-2.10	0.00010	1.000	0.985
6	rs293507	83700252	A	C	0.039	UBE2CBP *	2.87	1.69-4.89	0.00010	1.000	0.985
5	rs253190	34030621	A	G	0.142	AMACR *	0.43	0.28-0.66	0.00011	1.000	0.985
20	rs6091253	49081009	G	T	0.302	KCNQ1	0.57	0.43-0.76	0.00011	1.000	0.985
5	rs840409	34030700	C	G	0.142	AMACR *	0.43	0.28-0.66	0.00011	1.000	0.985

1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, OR : odds ratio, 95%CI : 95% confidence interval, p : adjusted p-value for age and sex, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control

2) * : SNP is located in the gene

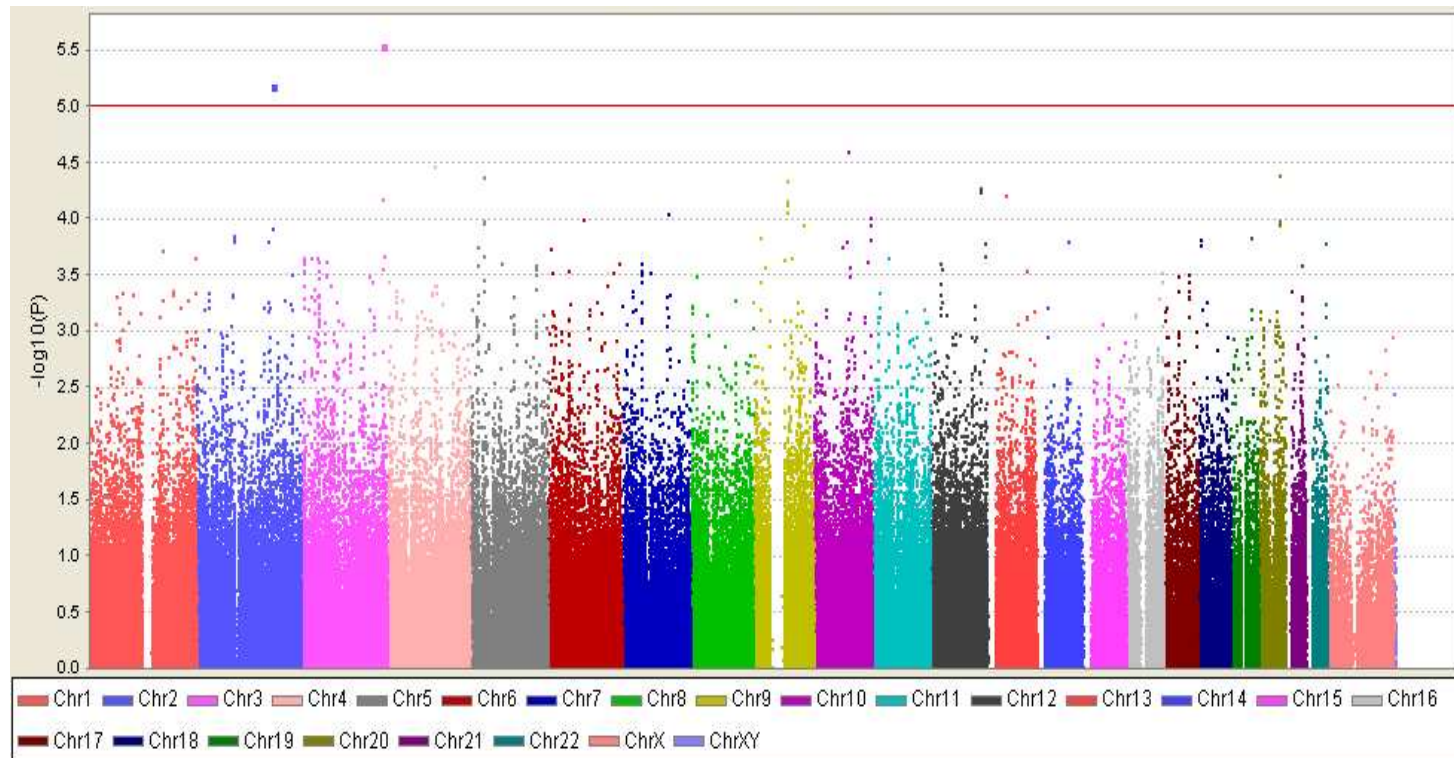


Figure 8. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the logistic regression model of association with hypertension in Korean. p-value were adjusted for age and sex.

3.2 고혈압과 SNP 연관성 분석 (남자)

성별을 나누어 로지스틱 회귀분석을 통해 고혈압과 SNP간의 연관성을 확인해 보았다. 그 결과와 연구 대상자 전체를 통해 분석된 결과를 비교 하였다.

남자에서 고혈압과 연관성이 있는 SNP 중 가장 유의하게 나타난 rs10930701(G<C)로 2q31.3에 위치하고 있고, OR 값은 1.94, 95% 신뢰구간은 1.43 - 2.62, p는 0.00002이었다. 그러나 Bonf와 FDR test를 시행한 보정된 p는 각각 1.00과 0.996로 유의하지 않았다. 남자에서는 보정되지 않은 $p < 1 \times 10^{-5}$ 미만에서 통계적으로 유의한 SNP은 한 개도 없었다(Table 13, Figure 9). 고혈압과 연관성을 보이는 SNP의 유의확률이 $p < 1 \times 10^{-4}$ 에서 5개가 유의성을 보였다.

대상자 전체에서 2q32에 위치해 있던 rs2302664는 남자에서도 상위 3번째의 유의성을 보였다(OR = 5.49, 95%CI = 2.38 - 12.67, $p = 0.00007$). 그 외에도 포함해 상위 20개 중에서 대상자 전체 상위 20개와 일치하는 SNP은 2개가 더 있었다(rs2723283(OR = 1.78, 95%CI = 1.336 - 2.39, $p = 0.00012$), rs2723285(OR = 1.78, 95%CI = 1.33 - 2.39, $p = 0.00012$)).

Table 13. Top Twenty significant SNPs in the Logistic Regression Analysis for association with hypertension in Korean men

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	OR	95%CI	p	Bonf	FDR
2	rs10930701	176213063	G	C	0.240	KIAA1715	1.94	1.43-2.62	0.00002	1.000	0.996
1	rs2027259	244573359	C	T	0.406	SMYD3 *	0.55	0.41-0.73	0.00005	1.000	0.996
2	rs2302664	175647963	C	G	0.026	ATF2 *	5.49	2.38-12.67	0.00007	1.000	0.996
1	rs12096668	244543483	G	T	0.366	SMYD3 *	0.54	0.40-0.74	0.00008	1.000	0.996
7	rs1859289	24139848	T	C	0.447	NPY	0.57	0.43-0.76	0.00009	1.000	0.996
4	rs7696776	28903579	C	A	0.183	LOC100131674	1.93	1.38-2.70	0.00011	1.000	0.996
2	rs12712986	47127172	A	G	0.245	TTC7A *	1.86	1.36-2.54	0.00011	1.000	0.996
7	rs272662	24134844	G	A	0.472	NPY	1.72	1.30-2.26	0.00012	1.000	0.996
12	rs2723283	116751438	T	C	0.275	KSR2 *	1.78	1.33-2.39	0.00012	1.000	0.996
12	rs2723285	116750469	T	C	0.275	KSR2 *	1.78	1.33-2.39	0.00012	1.000	0.996
16	rs4784244	51305748	T	A	0.380	TOX3	0.55	0.41-0.75	0.00012	1.000	0.996
12	rs11182894	36914959	A	G	0.485	ALG10B	1.75	1.31-2.32	0.00012	1.000	0.996
11	rs16933984	17328924	G	T	0.151	NUCB2	0.4	0.25-0.64	0.00013	1.000	0.996
1	rs17122427	61807251	G	C	0.033	NFIA	3.75	1.90-7.37	0.00013	1.000	0.996
13	rs339799	71631704	C	G	0.021	DACH1	5.8	2.35-14.32	0.00014	1.000	0.996
19	rs3810378	48773441	C	G	0.272	XRCC1	1.85	1.35-2.54	0.00014	1.000	0.996
9	rs2274611	89532495	T	C	0.308	CTSL1 *	1.82	1.34-2.48	0.00014	1.000	0.996
3	rs529304	39521114	C	A	0.047	MOBP	3.18	1.75-5.78	0.00014	1.000	0.996
10	rs7918668	78094419	G	A	0.098	C10orf11	2.25	1.48-3.41	0.00015	1.000	0.996
3	rs2444226	5763467	G	A	0.229	MRPS36P1	1.86	1.35-2.56	0.00015	1.000	0.996

1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, OR : odds ratio, 95%CI : 95% confidence interval, p : adjusted p-value for age, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control
2) * : SNP is located in the gene

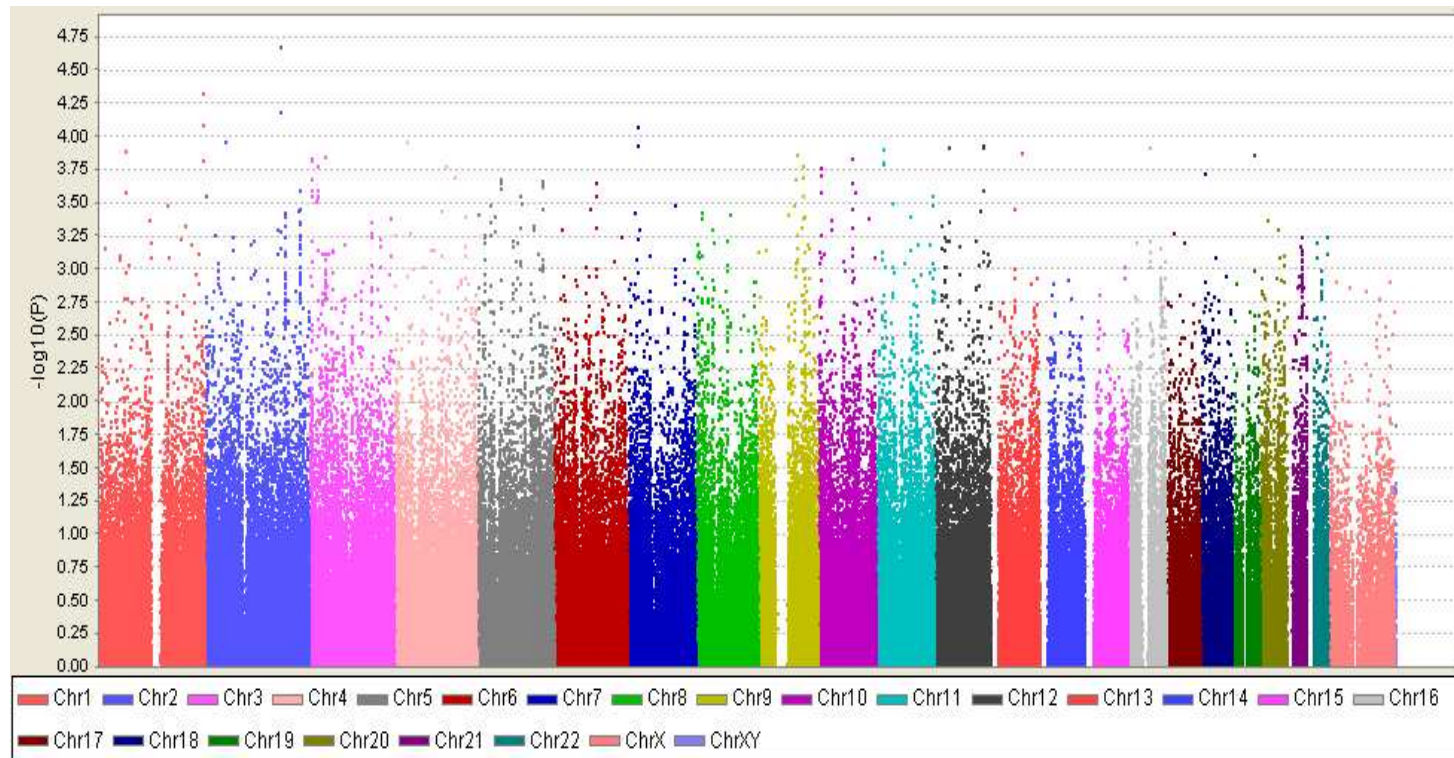


Figure 9. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the logistic regression model of association with hypertension in Korean men. p-value were adjusted for age.

3.3 고혈압과 SNP 연관성 분석 (여자)

여자에서 고혈압과의 연관성분석에서 가장 유의하게 나타난 SNP은 20p13에 위치한 rs1610304로, OR은 6.46이고, 95% 신뢰구간은 3.09 - 13.51, p는 7.3E-07으로 유의하게 나타났다. 그러나 Bonf와 FDR은 각각 0.253으로 유의하게 나타나지 않았다. 또한 $p < 1 \times 10^{-5}$ 에서 5q23.2 위치에 있는 rs2305991(C<T, OR = 7.71, 95%CI = 3.13 - 18.98, $p = 8.83E-06$) 또한 유의성을 보였다(Table 14, Figure 10). 여자에서 고혈압과 연관성을 보이는 SNP의 유의확률이 $p < 1 \times 10^{-4}$ 에서 15개가 유의성을 보였다.

여자에서 상위20개와 전체에서 상위 20개를 비교하였을 때 똑같이 나타난 SNP은 없었다.

Table 14. Top Twenty significant SNPs in the Logistic Regression Analysis for association with hypertension in Korean women

Chr.	Marker	Position	A1	A2	MAF	Gene	OR	95%CI	p	Bonf	FDR
20	rs1610304	2097912	G	A	0.069	STK35	6.46	3.09-13.51	7.30E-07	0.253	0.253
5	rs2302991	122449560	C	T	0.034	PRDM6	7.71	3.13-18.98	8.83E-06	1.000	1.000
4	rs1388838	163292351	C	T	0.141	FSTL5 *	4.44	2.23-8.83	0.00002	1.000	1.000
10	rs2986183	4093821	T	C	0.029	KLF6	8.18	3.06-21.85	0.00003	1.000	1.000
3	rs6775950	185101401	T	C	0.035	ABCC5	7.02	2.77-17.82	0.00004	1.000	1.000
4	rs4694508	73749023	T	C	0.386	ADAMTS3	2.78	1.70-4.55	0.00005	1.000	1.000
22	rs473600	26011182	T	G	0.024	MN1	6.73	2.69-16.82	0.00005	1.000	1.000
3	rs1004307	17850198	G	C	0.044	TBC1D5	6.37	2.62-15.53	0.00005	1.000	1.000
4	rs16848467	73748306	T	G	0.387	ADAMTS3	2.78	1.70-4.55	0.00005	1.000	1.000
9	rs476999	119367380	C	A	0.316	TLR4	3.01	1.77-5.13	0.00005	1.000	1.000
9	rs552620	119367235	A	C	0.316	TLR4	3.01	1.77-5.13	0.00005	1.000	1.000
1	rs2072938	207867599	T	C	0.115	LAMB3 *	3.84	1.98-7.48	0.00007	1.000	1.000
5	rs41433449	52781641	C	T	0.078	FST	4.46	2.12-9.39	0.00008	1.000	1.000
9	rs10511642	18282012	G	A	0.032	ADAMTSL1	6.62	2.59-16.97	0.00008	1.000	1.000
9	rs16936539	18282079	T	G	0.031	ADAMTSL1	6.63	2.59-17.01	0.00008	1.000	1.000
1	rs2236892	207871195	T	A	0.127	LAMB3 *	3.52	1.86-6.63	0.00010	1.000	1.000
9	rs1751805	77245570	C	T	0.143	OSTF1	3.42	1.84-6.37	0.00011	1.000	1.000
9	rs7854515	77242670	T	C	0.143	OSTF1	3.42	1.84-6.37	0.00011	1.000	1.000
9	rs10511643	18281898	T	C	0.032	ADAMTSL1	6.33	2.49-16.1	0.00011	1.000	1.000
5	rs6893466	122439235	T	A	0.089	PRDM6	4.53	2.10-9.78	0.00012	1.000	1.000

- 1) Chr. : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, OR : odds ratio, 95%CI : 95% confidence interval, p : adjusted p-value for age, Bonf : Bonferonni single-step adjusted p, FDR : Benjamini & Hochberg step-up FDR control
2) * : SNP is located in the gene

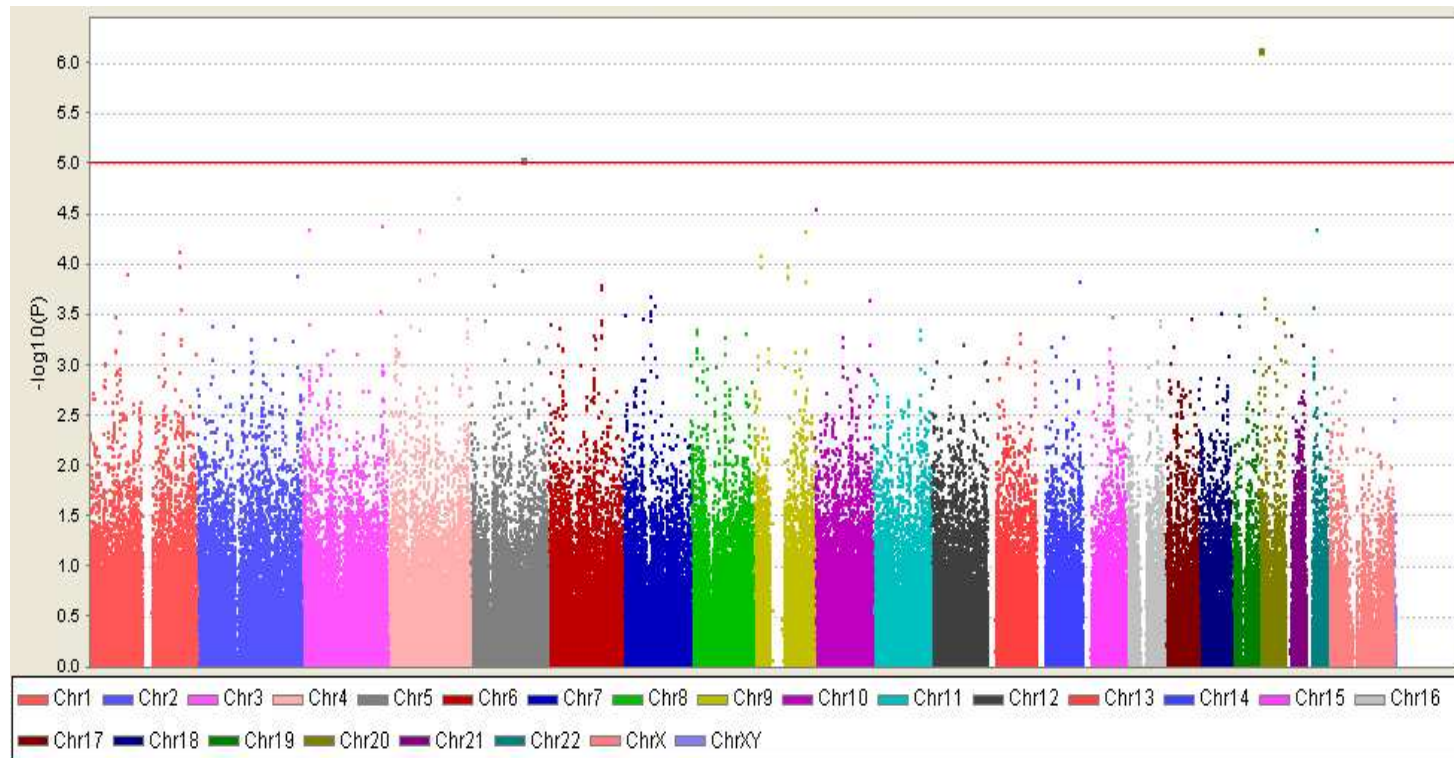


Figure 10. Transformed $-\log_{10} p$ of 346,019 SNPs from the logistic regression model of association with hypertension in Korean women. p-value were adjusted for age.

3.4 고혈압과 유전자형(genotype)별 연관성

고혈압과 SNP와의 분석에서 대상자 전체에서 유의하게 나타난 rs2016872(C<T)는 남자와 여자에서도 p가 각각 0.00042와 0.0012로 통계적 유의확률 $p < 0.01$ 수준에서 유의하게 나타났으며(Table 15), genotype 연관성 분석에서도 OR은 2.49(CT ; 95%CI = 1.68 - 3.68, $p = 5.1E-06$)과 2.88(CC ; 95%CI = 1.70 - 4.90, $p = 0.00009$)로 $p < 0.0001$ 에서 통계적으로 유의하게 증가하였고, 남자와 여자에서도 OR은 증가하였다(Table 15).

남자에서 고혈압과 유의하게 나온 rs10930701(G<C)는 대상자 전체에서 $p = 0.00012$ 로 유의수준 $p < 0.001$ 에서 유의하게 보였으며, genotype 연관성 분석에서 OR은 2.00(GC ; 95%CI = 1.32 - 3.03, $p = 0.00103$)과 3.58(GG; 95%CI = 1.74 - 7.35, $p = 0.00053$)로 유의확률 $p < 0.01$ 수준에서 유의하게 보여졌으며, 대상자 전체에서도 이와 같은 결과를 보였다(Table 15).

여자에서 유의하게 나온 rs1610304(G<A)은 대상자 전체와 남자에서의 유의확률은 모두 $p > 0.05$ 로 통계적으로 유의하지 않았다(Table 15). genotype 연관성 분석에서 OR은 5.81(GA ; 95%CI = 2.69 - 12.68, $p = 8.38E-06$)로 나타났으며, 대상자 전체와 남자에서 GG genotype에서 유의한 OR을 보였다(Table 15).

Table 15. Allelic and genotypic OR of the most significant 3 SNPs for hypertension

Chr.	SNP	Allele	Total			Men			Women					
			MAF	OR(95%CI)	p	MAF	OR(95%CI)	p	MAF	OR(95%CI)	p			
3	rs2016872	T/C	0.357	1.804(1.41-2.31)	2.9E-06	0.352	1.681(1.26-2.24)	0.00042	0.363	2.231(1.37-3.63)	0.0012			
2	rs10930701	C/G	0.241	1.666(1.28-2.16)	0.00012	0.240	1.935(1.43-2.62)	0.00002	0.243	1.111(0.65-1.90)	0.7004			
20	rs1610304	A/G	0.081	1.464(0.99-2.18)	0.05935	0.090	0.865(0.53-1.41)	0.5578	0.069	6.458(3.09-13.51)	7.3E-07			
		Geno	cas	con	OR(95%CI)	p	cas	con	OR(95%CI)	p	cas	con	OR(95%CI)	p
3	rs2016872	TT	47	365	1.00		39	193	1.00		8	172	1.00	
q27.3		CT	104	344	2.49(1.68-3.68)	5.1E-06	80	178	2.24(1.44-3.48)	0.00032	24	166	3.81(1.57-9.22)	0.00303
		CC	32	97	2.88(1.70-4.90)	0.00009	22	45	2.42(1.30-4.53)	0.00544	10	52	4.95(1.71-14.34)	0.00317
2	rs10930701	CC	61	321	1.00		54	167	1.00		25	224	1.00	
q31.1		GC	83	358	1.61(1.12-2.30)	0.00948	62	189	2.00(1.32-3.03)	0.00103	13	143	0.93(0.44-1.96)	0.8526
		GG	36	108	2.91(1.58-5.34)	0.00058	22	51	3.58(1.74-7.35)	0.00053	4	23	1.57(0.46-5.33)	0.4676
20	rs1610304	AA	146	691	1.00		121	343	1.00		25	348	1.00	
p13		GA	32	117	1.16(0.73-1.82)	0.53340	16	75	0.57(0.32-1.02)	0.05948	16	42	5.84(2.69-12.69)	8.38E-06
		GG	5	1	19.98(2.07-193.1)	0.00966	4	1	9.82(1.05-91.43)	0.04488	1	0	-	-

1) Chr. : chromosome position, Allele : allele type (major allele/minor allele), MAF : minor allele frequency, OR : odds ratio, Geno : genotype, cas : genotype frequency (n) in the case, con : genotype frequency (n) in the control

2) Adjustment were age, sex in total. Adjustment were age in men, women.

3) rs2016872 : HT_total, rs10930701 : HT_men, rs1610304 : HT_women

4. 후보 유전자(Candidate gene) 발굴

4.1 *CDH12* 유전자내의 SNP

본 연구에서 FDR 값과 Bonferonni 값이 0.05미만인 SNP은 수축기 혈압에서 rs958625(5p14.3, $p = 1.22E-07$, Bonf = 0.042, FDR = 0.042))이었고, 이 SNP은 *CDH12*(cadherin12, type 2 (N-cadherin 2), 5p14-p13)유전자 안에 위치해 있다. *CDH12* 유전자에 속한 개의 SNP와 유전자의 앞뒤로 20kb에 위치해 있는 개의 SNP가 유의한 연관성을 나타내는지 살펴보고자 하였다.

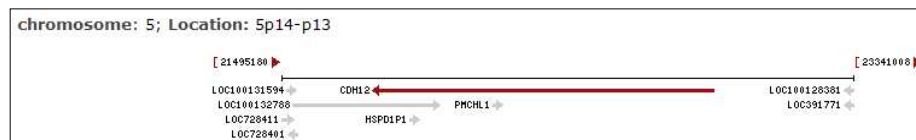


Figure 11. Genomic context of *CDH12* gene

CDH12 유전자에서 분석된 SNP은 100개였고, 고혈압, 수축기 혈압, 이완기 혈압에서 p 가 하나라도 0.05 미만을 보인 SNP을 정리하였다(Table 16, Table 17, Table 18).

Table 16은 수축기 혈압과의 연관성 분석으로써 대상자 전체에서 8개, 남자에서 5개, 여자에서 3개의 SNP이 p 는 0.05 미만에서 통계적으로 유의하였다.

Figure 12은 *CDH12* 유전자의 전·후 20Kb를 포함한 구역에서 14개의 SNP들의 연쇄불균형(Linkage Disequilibrium, LD)을 나타내었다. 그림의 작은 사각형 내의 숫자는 각각의 SNP쌍의 LD 정도를 나타내 주는 D' 값으로, 사각형 내의 색이 빨강색이면 완전한 LD를 의미하고($D'=1$), 파랑은 LD의 값은 높으나 통계적 유의성이 낮음을 의미한다. 회색으로 나타내어진 사각형의 D' 값은 과거로부터 재조합의 확률이 높음을 의미한다.

D : Linkage disequilibrium coefficient = $f(AB) - P(A)P(B)$

D_{\max} : maximum value of D given the marginal allele frequencies

D' : Standardized measure of D that is comparable across loci with differing allele frequencies = D / D_{\max}

CDH12 유전자 내에 속한 SNP와 수축기혈압과의 연관성 분석에서 각 표현 형질(phenotype)마다 연구자 대상자와 남자, 여자에서 하나라도 $p < 0.05$ 를 보인 13개의 SNP와 LD block을 보았을 때, rs958625는 block으로 묶이지 않고 독립적으로 위치해 있었다.

Table 16. Association between systolic blood pressure and 14 SNPs in *CDH12* gene

rs No.	Position	A1	A2	Total			Men			Women		
				MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p
rs16888800	21944768	T	G	0.067	-1.837(1.13)	0.1051	0.071	-1.451(1.44)	0.3148	0.061	-2.346(1.73)	0.1762
rs17265218	22386896	A	G	0.038	-1.781(1.57)	0.2558	0.039	0.744(1.99)	0.7080	0.036	-4.310(2.41)	0.0749
rs6865107	22394513	T	C	0.038	3.145(1.53)	0.0406	0.043	0.423(1.88)	0.8219	0.031	7.249(2.48)	0.0037
rs2968271	22429328	T	A	0.248	-1.304(0.69)	0.0608	0.250	-1.865(0.89)	0.0371	0.245	-0.275(1.05)	0.7946
rs3112471	22444604	G	T	0.230	-1.053(0.70)	0.1317	0.229	-1.509(0.90)	0.0941	0.230	0.025(1.05)	0.9812
rs1261243	22479822	T	C	0.473	-0.938(0.61)	0.1223	0.470	-0.774(0.76)	0.3086	0.476	-0.696(0.96)	0.4675
rs7708701	22696321	G	A	0.492	1.438(0.57)	0.0116	0.479	0.953(0.73)	0.1896	0.492	-1.719(0.87)	0.0490
rs7727355	22714709	T	C	0.457	1.397(0.58)	0.0160	0.441	1.157(0.74)	0.1169	0.478	1.376(0.89)	0.1220
rs1564199	22741531	T	C	0.347	-1.381(0.64)	0.0319	0.355	-1.568(0.83)	0.0594	0.337	-1.098(0.96)	0.2553
rs958625	22798660	C	A	0.098	-5.602(1.05)	1.22E-07	0.092	-5.721(1.40)	4.87E-05	0.107	-5.521(1.52)	0.0003
rs1661975	22861878	C	T	0.143	-1.219(0.80)	0.1277	0.145	-2.619(1.02)	0.0105	0.141	0.659(1.22)	0.5880
rs1707069	22862009	A	G	0.146	-1.582(0.76)	0.0388	0.150	-2.507(0.96)	0.0095	0.142	-0.363(1.18)	0.7590
rs17294204	22869180	G	T	0.154	-1.485(0.80)	0.0628	0.154	-2.471(1.02)	0.0154	0.154	-0.198(1.21)	0.8705
rs35371995	22904390	T	A	0.334	1.311(0.61)	0.0323	0.341	1.415(0.79)	0.0724	0.324	1.039(0.92)	0.2615

1) A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error

2) p were adjusted age, sex in tota and adjusted age in men and women.

Table 17. Association between diastolic blood pressure and 14 SNPs in *CDH12* gene

rs No.	Position	A1	A2	Total			Men			Women		
				MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p
rs16888800	21944768	T	G	0.067	-1.383(0.88)	0.1174	0.071	-0.308(1.18)	0.7948	0.061	-2.881(1.30)	0.0272
rs17265218	22386896	A	G	0.038	0.945(1.22)	0.4384	0.039	3.238(1.62)	0.0457	0.036	-1.892(1.82)	0.3002
rs6865107	22394513	T	C	0.038	0.958(1.20)	0.4235	0.043	-0.384(1.54)	0.8031	0.031	3.021(1.89)	0.1100
rs2968271	22429328	T	A	0.248	-0.363(0.54)	0.5031	0.250	-0.793(0.73)	0.2785	0.245	0.339(0.79)	0.6703
rs3112471	22444604	G	T	0.230	-0.334(0.54)	0.5389	0.229	-0.609(0.74)	0.4104	0.230	0.233(0.79)	0.7690
rs1261243	22479822	T	C	0.473	-0.521(0.47)	0.2714	0.470	-0.736(0.62)	0.2373	0.476	0.030(0.72)	0.9674
rs7708701	22696321	G	A	0.492	0.339(0.44)	0.4453	0.479	0.080(0.60)	0.8928	0.492	-0.525(0.66)	0.4254
rs7727355	22714709	T	C	0.457	0.347(0.45)	0.4418	0.441	0.294(0.60)	0.6275	0.478	0.269(0.67)	0.6867
rs1564199	22741531	T	C	0.347	-0.224(0.50)	0.6561	0.355	-0.150(0.69)	0.8278	0.337	-0.297(0.72)	0.6816
rs958625	22798660	C	A	0.098	-0.393(0.83)	0.6365	0.092	0.320(1.17)	0.7840	0.107	-1.220(1.16)	0.2936
rs1661975	22861878	C	T	0.143	-0.709(0.62)	0.2551	0.145	-1.258(0.84)	0.1328	0.141	0.025(0.92)	0.9780
rs1707069	22862009	A	G	0.146	-0.961(0.60)	0.1073	0.15	-1.232(0.79)	0.1209	0.142	-0.62(0.89)	0.4868
rs17294204	22869180	G	T	0.154	-0.807(0.62)	0.1915	0.154	-1.050(0.83)	0.2083	0.154	-0.493(0.90)	0.5859
rs35371995	22904390	T	A	0.334	0.538(0.48)	0.2596	0.341	0.480(0.65)	0.4574	0.324	0.560(0.70)	0.4229

1) A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error

2) p were adjusted age, sex in tota and adjusted age in men and women

Table 18. Association between hypertension and 14 SNPs in *CDH12* gene

rs No.	Position	A1	A2	Total			Men			Women		
				MAF	OR(95%CI)	p	MAF	OR(95%CI)	p	MAF	OR(95%CI)	p
rs16888800	21944768	T	G	0.067	0.88(0.54-1.42)	0.5896	0.071	1.00(0.59-1.7)	0.9916	0.061	0.49(0.14-1.74)	0.2720
rs17265218	22386896	A	G	0.038	1.17(0.61-2.24)	0.6438	0.039	1.49(0.75-2.98)	0.2571	0.036	-	0.9967
rs6865107	22394513	T	C	0.038	1.58(0.90-2.78)	0.1104	0.043	1.5(0.79-2.86)	0.2163	0.031	1.62(0.51-5.09)	0.4117
rs2968271	22429328	T	A	0.248	0.79(0.59-1.06)	0.1176	0.250	0.65(0.46-0.92)	0.0143	0.245	1.45(0.82-2.54)	0.1997
rs3112471	22444604	G	T	0.230	0.79(0.58-1.06)	0.1166	0.229	0.66(0.46-0.94)	0.0203	0.230	1.39(0.79-2.45)	0.2534
rs1261243	22479822	T	C	0.473	0.83(0.65-1.06)	0.1324	0.470	0.75(0.56-0.99)	0.0401	0.476	1.24(0.75-2.06)	0.3990
rs7708701	22696321	G	A	0.492	0.96(0.76-1.22)	0.7422	0.479	0.98(0.75-1.29)	0.9059	0.492	1.21(0.74-1.99)	0.4533
rs7727355	22714709	T	C	0.457	0.98(0.77-1.25)	0.9012	0.441	1.02(0.78-1.34)	0.8808	0.478	0.81(0.48-1.35)	0.4172
rs1564199	22741531	T	C	0.347	0.93(0.71-1.22)	0.5829	0.355	0.97(0.71-1.32)	0.8483	0.337	0.84(0.48-1.48)	0.5502
rs958625	22798660	C	A	0.098	0.64(0.37-1.09)	0.0976	0.092	0.52(0.28-0.98)	0.0424	0.107	1.07(0.40-2.88)	0.8939
rs1661975	22861878	C	T	0.143	0.69(0.48-0.99)	0.0454	0.145	0.78(0.52-1.17)	0.2262	0.141	0.41(0.17-1.02)	0.0559
rs1707069	22862009	A	G	0.146	0.69(0.48-0.99)	0.0441	0.15	0.78(0.53-1.15)	0.2056	0.142	0.42(0.17-1.03)	0.0578
rs17294204	22869180	G	T	0.154	0.67(0.47-0.97)	0.0355	0.154	0.76(0.51-1.14)	0.1815	0.154	0.41(0.16-1.02)	0.0555
rs35371995	22904390	T	A	0.334	1.06(0.83-1.37)	0.6335	0.341	1.06(0.80-1.42)	0.6824	0.324	1.08(0.65-1.78)	0.7804

1) A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, OR : odds ratio, 95%CI : 95% confidence interval

2) p were adjusted age, sex in tota and adjusted age in men and women

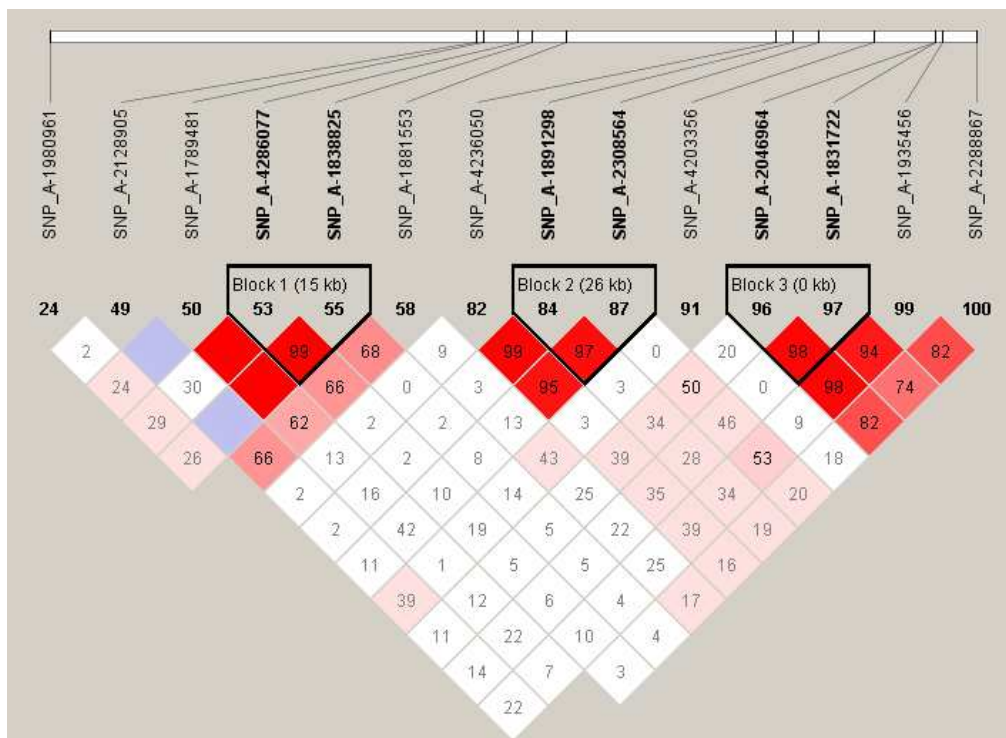


Figure 12. The strength of the linkage disequilibrium among significant 14 SNPs in the *CDH12* gene

- 1) SNP_A-1980961 = rs16888800, SNP_A-2128905 = rs17265218, SNP_A-1789481 = rs6865107, SNP_A-4286077 = rs2968271, SNP_A-1838825 = rs3112471, SNP_A-1881553 = rs1261243, SNP_A-4236050 = rs7708701, SNP_A-1891298 = rs7727355, SNP_A-2308564 = rs1564199, SNP_A-4203356 = rs958625, SNP_A-2046964 = rs1661975, SNP_A-1831722 = rs1707069, SNP_A-1935456 = rs17294204, SNP_A-2288867 = rs35371995

4.2 COLEC11 유전자내의 SNP와 수축기 혈압과의 연관성

연구대상자의 여자에서 수축기 혈압과 연관이 있는 SNP중에서 상위 10개중 5개를 차지하고 있는 rs11896016, rs12988769, rs13000184, rs7576886, rs4850070은 chromosome 2p25.3에 있는 COLEC11(collectin sub-family member 11) 유전자내에 위치해 있다. COLEC11 유전자에 속한 11개의 SNP와 유전자의 앞뒤로 10kb에 위치해 있는 4개의 SNP가 유의한 연관성을 나타내는지 살펴보고자 하였다.

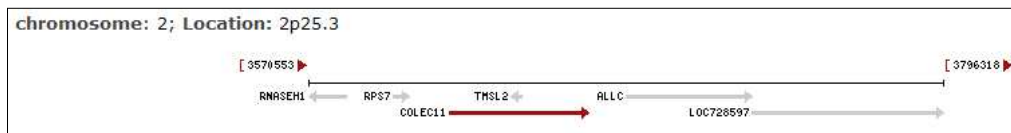


Figure 13. Genomic context of COLEC11 gene

수축기 혈압에서 COLEC11 유전자내의 SNP 중에서는 rs11896016, rs731034, rs11690887, rs3660856, rs13001751에서 p 0.05미만의 유의성을 보였고, 여자에서 제일유의하게 나타난 5개의 SNP외에rs731034, rs11690887, rs17017778, rs10210631, rs13001751은 통계적 유의확률 $p < 0.05$ 미만의 유의성을 보였다(Table 19).

이완기 혈압에서 COLEC11 유전자 내의 SNP 중에서 수축기 혈압에서 유의하게 나온 5개의 SNP중 rs13000184(G>A, $\beta = 2.498$, $p = 0.0007$), rs12988769(C>T, $\beta = 2.509$, $p = 0.0006$), rs11896016(C>T, $\beta = 2.689$, $p = 0.0003$), rs7576886(C>A, $\beta = 2.408$, $p = 0.0011$)이 제시되었고, rs6739899또한 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 보였다(Table 20).

고혈압과 *COLEC11* 유전자내의 SNP와의 연관성에서 여자에서 만
위 5개의 SNP은 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 보였다(Table 21).

Figure 14은 *COLEC11* 유전자의 구역의 10Kb 전후를 포함해 연쇄불
균형을 나타내었다. Figure 14은 유의하게 나온 5개의 SNP가 강한 LD상태
임을 보여주는 그림이다.

Table 19. Association between systolic blood pressure and 15 SNPs in *COLEC11* gene

rs No.	Position	A1	A2	Total			Men			Women		
				MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p
rs1864480	3619836	C	T	0.157	-0.632(0.80)	0.4267	0.161	-0.227(1.04)	0.8281	0.152	-1.417(1.17)	0.2268
rs6739899	3624101	C	T	0.193	-0.951(0.73)	0.1947	0.198	-0.424(0.95)	0.6548	0.186	-1.889(1.09)	0.0851
rs4850070	3633697	G	A	0.276	1.136(0.66)	0.0845	0.278	-1.484(0.84)	0.0794	0.274	4.237(0.98)	1.76E-05
rs13000184	3636549	A	G	0.281	1.187(0.65)	0.0664	0.283	-1.460(0.83)	0.0789	0.278	4.347(0.96)	7.27E-06
rs12988769	3636757	T	C	0.279	1.189(0.65)	0.0685	0.281	-1.542(0.83)	0.0650	0.276	4.450(0.97)	5.95E-06
rs11896016	3643021	T	C	0.271	1.404(0.66)	0.0337	0.271	-1.248(0.85)	0.1438	0.271	4.563(0.98)	4.11E-06
rs7576886	3643320	A	C	0.275	1.191(0.66)	0.0696	0.275	-1.457(0.85)	0.0859	0.274	4.259(0.96)	1.25E-05
rs731034	3654897	C	T	0.332	1.274(0.64)	0.0460	0.332	-0.136(0.82)	0.8694	0.332	2.356(0.96)	0.0148
rs11690887	3658741	C	G	0.333	1.293(0.64)	0.0433	0.334	-0.034(0.83)	0.9676	0.332	2.219(0.96)	0.0216
rs17017778	3660856	A	G	0.311	-1.518(0.64)	0.0184	0.321	-0.689(0.83)	0.4057	0.298	-2.345(0.97)	0.0159
rs11123564	3661490	G	A	0.120	0.491(0.91)	0.5897	0.114	1.361(1.21)	0.2629	0.128	-0.286(1.31)	0.8280
rs10210631	3661526	A	G	0.342	1.220(0.63)	0.0530	0.342	0.071(0.81)	0.9306	0.343	1.990(0.95)	0.0378
rs934292	3670373	C	G	0.132	0.279(0.84)	0.7403	0.133	1.409(1.11)	0.2038	0.132	-0.653(1.24)	0.5971
rs6542617	3672807	G	A	0.117	0.325(0.89)	0.7144	0.116	0.720(1.16)	0.5350	0.119	-0.131(1.31)	0.9208
rs13001751	3673745	T	C	0.467	-1.183(0.58)	0.0420	0.465	-0.494(0.74)	0.5047	0.469	-1.920(0.89)	0.0310

1) A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, p : adjustment were age and sex in total and were age in men and women.

2) bold : significant of association b/w systolic blood pressure and 500k SNPs in women.

Table 20. Association between diastolic blood pressure and 15 SNPs in *COLEC11* gene

rs No.	Position	A1	A2	Total			Men			Women		
				MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p
rs1864480	3619836	C	T	0.157	-0.773(0.62)	0.2123	0.161	-0.487(0.85)	0.5689	0.152	-1.247(0.88)	0.1577
rs6739899	3624101	C	T	0.193	-0.900(0.57)	0.1147	0.198	-0.152(0.78)	0.8450	0.186	-1.988(0.82)	0.0160
rs4850070	3633697	G	A	0.276	0.474(0.51)	0.3557	0.278	-1.087(0.69)	0.1172	0.274	2.393(0.74)	0.0014
rs13000184	3636549	A	G	0.281	0.496(0.50)	0.3249	0.283	-1.119(0.68)	0.1004	0.278	2.498(0.73)	0.0007
rs12988769	3636757	T	C	0.279	0.506(0.51)	0.3200	0.281	-1.111(0.69)	0.1054	0.276	2.509(0.74)	0.0007
rs11896016	3643021	T	C	0.271	0.665(0.52)	0.1995	0.271	-0.984(0.70)	0.1628	0.271	2.689(0.74)	0.0003
rs7576886	3643320	A	C	0.275	0.527(0.51)	0.3032	0.275	-1.041(0.69)	0.1344	0.274	2.408(0.73)	0.0011
rs731034	3654897	C	T	0.332	0.372(0.50)	0.4541	0.332	-0.236(0.67)	0.7267	0.332	0.833(0.73)	0.2540
rs11690887	3658741	C	G	0.333	0.412(0.50)	0.4090	0.334	-0.199(0.68)	0.7703	0.332	0.856(0.73)	0.2409
rs17017778	3660856	A	G	0.311	-0.986(0.50)	0.0489	0.321	-0.645(0.68)	0.3415	0.298	-1.322(0.73)	0.0712
rs11123564	3661490	G	A	0.120	0.310(0.71)	0.6626	0.114	0.172(1.00)	0.8631	0.128	0.560(0.99)	0.5724
rs10210631	3661526	A	G	0.342	0.377(0.49)	0.4429	0.342	-0.086(0.67)	0.8978	0.343	0.659(0.72)	0.3624
rs934292	3670373	C	G	0.132	0.114(0.66)	0.8619	0.133	0.408(0.91)	0.6541	0.132	-0.052(0.93)	0.9558
rs6542617	3672807	G	A	0.117	-0.241(0.69)	0.7277	0.116	-0.446(0.95)	0.6391	0.119	0.028(0.99)	0.9774
rs13001751	3673745	T	C	0.467	-0.603(0.45)	0.1829	0.465	-0.181(0.61)	0.7656	0.469	-1.095(0.67)	0.1019

1) A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, p : adjustment were age and sex in total and were age in men and women.

2) bold : significant of association b/w systolic blood pressure and 500k SNPs in women.

Table 21. Association between hypertension and 15 SNPs in *COLEC11* gene

rs No.	Position	A1	A2	Total			Men			Women		
				MAF	OR(95%CI)	p	MAF	OR(95%CI)	p	MAF	OR(95%CI)	p
rs1864480	3619836	C	T	0.157	0.89(0.63-1.25)	0.4991	0.161	0.98(0.67-1.45)	0.9279	0.152	0.61(0.29-1.28)	0.1913
rs6739899	3624101	C	T	0.193	0.85(0.62-1.16)	0.3025	0.198	0.92(0.64-1.31)	0.6386	0.186	0.61(0.30-1.22)	0.1586
rs4850070	3633697	G	A	0.276	0.96(0.73-1.26)	0.7596	0.278	0.75(0.54-1.03)	0.0775	0.274	1.78(1.06-3.02)	0.0308
rs13000184	3636549	A	G	0.281	0.95(0.73-1.24)	0.7074	0.283	0.75(0.55-1.03)	0.0750	0.278	1.73(1.03-2.90)	0.0383
rs12988769	3636757	T	C	0.279	0.95(0.72-1.25)	0.7085	0.281	0.75(0.54-1.04)	0.0798	0.276	1.72(1.02-2.91)	0.0430
rs11896016	3643021	T	C	0.271	0.98(0.74-1.28)	0.8719	0.271	0.78(0.56-1.08)	0.1279	0.271	1.74(1.03-2.92)	0.0375
rs7576886	3643320	A	C	0.275	0.97(0.74-1.27)	0.8124	0.275	0.77(0.56-1.06)	0.1112	0.274	1.71(1.02-2.86)	0.0433
rs731034	3654897	C	T	0.332	0.92(0.71-1.20)	0.5286	0.332	0.79(0.58-1.07)	0.1287	0.332	1.25(0.74-2.12)	0.4092
rs11690887	3658741	C	G	0.333	0.95(0.73-1.24)	0.6946	0.334	0.82(0.60-1.12)	0.2041	0.332	1.25(0.74-2.12)	0.4073
rs17017778	3660856	A	G	0.311	1.05(0.80-1.37)	0.7235	0.321	1.00(0.74-1.37)	0.9844	0.298	1.25(0.74-2.09)	0.4078
rs11123564	3661490	G	A	0.120	0.91(0.62-1.35)	0.6454	0.114	0.99(0.63-1.55)	0.9645	0.128	0.76(0.34-1.73)	0.5180
rs10210631	3661526	A	G	0.342	0.89(0.69-1.16)	0.4050	0.342	0.78(0.57-1.05)	0.1051	0.343	1.18(0.70-2.00)	0.5370
rs934292	3670373	C	G	0.132	0.99(0.69-1.41)	0.9471	0.133	1.05(0.70-1.58)	0.8073	0.132	0.89(0.42-1.90)	0.7678
rs6542617	3672807	G	A	0.117	0.96(0.66-1.41)	0.8447	0.116	0.98(0.64-1.52)	0.9350	0.119	0.89(0.40-1.97)	0.7711
rs13001751	3673745	T	C	0.467	1.02(0.80-1.30)	0.8582	0.465	1.05(0.79-1.38)	0.7498	0.469	1.01(0.62-1.65)	0.9811

1) A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, OR : odds ratio, 95%CI : 95% confidence interval, p : adjustment were age and sex in total and were age in men and women.

2) bold : significant of association b/w systolic blood pressure and 500k SNPs in women.

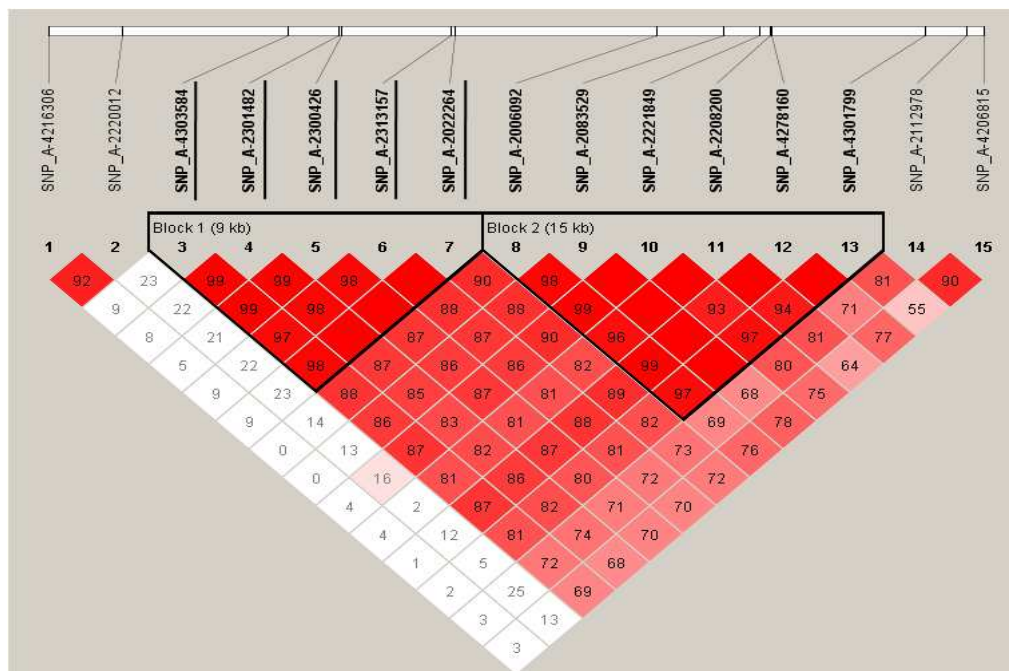


Figure 14. The strength of the linkage disequilibrium among SNP in the *COLEC11* gene

- 1) SNP_A-4216306 : rs1864480, SNP_A-2220012 : rs6739899, SNP_A-4303584 : rs4850070, SNP_A-2301482 : rs13000184, SNP_A-2300426 : rs12988769, SNP_A-2313157 : rs11896016, SNP_A-2022264 : rs7576886, SNP_A-2006092 : rs731034, SNP_A-2083529 : rs11690887, SNP_A-2221849 : rs17017778, SNP_A-2208200 : rs11123564, SNP_A-4278160 : rs10210631, SNP_A-4301799 : rs934292, SNP_A-2112978 : rs6542617, SNP_A-4206815 : rs13001751

5. 후보 유전자의 재현성 고찰

문헌고찰을 통해 고혈압, 혈압과 관령이 있다고 보고된 유전자의 본 연구에서의 결과를 비교하여 후보유전자 및 SNP의 재현성(replication)을 보고자 한다.

5.1 선행 GWAS를 통해 발견된 SNP

The Wellcome Trust Case Control Consortium(WTCCC)을 통한 고혈압을 포함한 GWAS와 7개 질병과의 연관성 연구(2007)와 Levy D(2007)등의 Framingham Hert Study를 대상으로 GWAS 분석한 결과 수축기 혈압과 이완기 혈압과 관련성이 있는 다수의 SNP를 보고하였다. 또한, Org E(2009)등은 두 개의 유럽 인구 집단에서도 GWAS 분석을 시행하여 수축기 혈압과 고혈압과 관련된 SNP를 보고하였다. 최근 한국인에서 GWAS 연구를 통해 보고된 SNP를 포함하여 12개의 SNP(Table 22)의 결과를 본 연구에서 비교하였다.

그 결과, 미국인에서 이완기 혈압에서 보고된 rs935334 ($p = 0.335$)은 고혈압에서, 유럽인에서 고혈압 환자-대조군 연구에서 보고된 rs2398162 ($p = 0.0411$)은 이완기 혈압에서 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 보였다. 또한, 한국인의 수축기 혈압과, 이완기 혈압에서 보고된 rs17249754는 수축기혈압($p = 0.0011$)과 이완기 혈압($p = 0.006$)에서 유의확률 $p = 0.01$ 미만의 수준에서 유의성을 보였다(Table 23).

Table 22. Summarized GWAS results of blood pressure

Study	Marker	Position	Chr.position	p	Pheno	Population
Levy et al.	rs1963982	73269470	8q13.3	3×10^{-6}	DBP	American
Levy et al.	rs935334	75683431	14q24.3	3×10^{-6}	DBP	American
Levy et al.	rs10491334	110800303	5q22.1	4×10^{-6}	DBP	American
Org et al.	rs10195618	21335797	2p24	6×10^{-7}	SBP	European
Org et al.	rs7898888	28680238	10p12	8×10^{-7}	SBP	European
Org et al.	rs11814843	71156811	10p22.1	2×10^{-6}	SBP	European
Org et al.	rs11176419	65447914	12q14.3	5×10^{-6}	SBP	European
Org et al.	rs2972345	121291607	5q32.1	3×10^{-6}	HT	European
Org et al.	rs2052662	68856188	18q22.3	4×10^{-6}	HT	European
WTCCC	rs2820037	237503165	1q43	8×10^{-7}	HT	European
WTCCC	rs2398162	94631554	15q26	6×10^{-6}	HT	European
Cho et al.	rs17249754	88584717	12q21.33	1×10^{-7} 3×10^{-6}	SBP DBP	Korean

1) Chr.position : chromosome position, p : p-value of the study, Pheno : phenotype, population : study population

2) SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HT: hypertension.

Table 23. Association between reported SNPs and phenotype in the 993 Korean population

Chr	rs No.	Position	A1	A2	SBP			DBP			HT		
					MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p	MAF	OR(95%CI)	p
8	rs1963982	73269470	G	A	0.407	0.336(0.60)	0.5726	0.407	0.146(0.46)	0.7516	0.407	1.18(0.92-1.52)	0.1820
14	rs935334	75683431	T	C	0.165	0.685(0.77)	0.3709	0.165	1.108(0.60)	0.0631	0.165	1.01(0.74-1.39)	0.9409
5	rs10491334	110800303	T	C	0.051	2.436(1.31)	0.0631	0.051	1.770(1.02)	0.0831	0.051	1.69(1.04-2.75)	0.0335
2	rs10195618	21335797	G	A	0.044	0.955(1.34)	0.4765	0.044	0.939(1.04)	0.3671	0.044	1.22(0.71-2.11)	0.4790
10	rs7898888	28680238	C	T	0.059	-0.788(1.24)	0.5269	0.059	-0.945(0.97)	0.3299	0.059	0.88(0.51-1.50)	0.6271
10	rs11814843	71156811	C	T	0.078	-0.528(1.05)	0.6164	0.078	-0.396(0.82)	0.6293	0.078	0.83(0.53-1.29)	0.4053
12	rs11176419	65447914	C	T	0.081	0.786(1.04)	0.4507	0.081	0.491(0.81)	0.5458	0.081	1.37(0.91-2.06)	0.1321
5	rs2972345	121291607	G	C	0.055	0.451(1.25)	0.7182	0.055	0.664(0.98)	0.4972	0.055	1.19(0.71-1.97)	0.5152
18	rs2052662	68856188	A	G	0.400	0.249(0.61)	0.6851	0.400	-0.267(0.47)	0.5737	0.400	0.99(0.77-1.27)	0.9393
1	rs2820037	237503165	T	A	0.073	1.532(1.09)	0.1590	0.073	-0.094(0.85)	0.9122	0.073	1.35(0.89-2.05)	0.1574
15	rs2398162	94631554	A	G	0.367	0.297(0.59)	0.6161	0.367	0.944(0.46)	0.0411	0.367	1.06(0.83-1.36)	0.6485
12	rs17249754	88584717	A	G	0.369	-1.983(0.60)	0.0011	0.369	-1.298(0.47)	0.0060	0.369	0.85(0.66-1.09)	0.2026

1) Chr : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HT : hypertension, MAF : minor allele frequency, β : linear regression coefficient, SE : standard error, OR : odds ratio, 95%CI : 95% confidence interval, p : p-value were adjusted age and sex

5.2 CDH13 유전자

CDH13(cadherin 13 preprotein)은 16q24.2-q24.3 위치에 있는 유전자로 Elin Org(2007)등 Genome-wide association Study를 통한 연구에서 고혈압과 관련 있는 유전자 중 하나로 보고하였다.

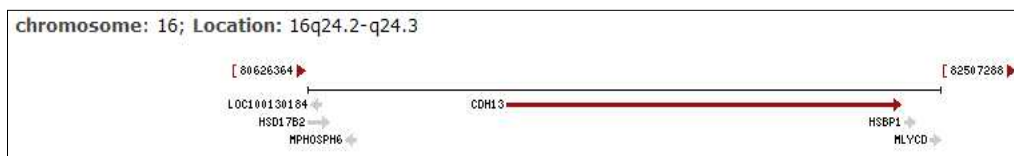


Figure 15. Genomic context of CDH13 gene

본 연구에서 CDH13과 전·후로 20 Kb의 분석에 있는 SNP수는 모두 456개였고, 그중 p가 0.05 미만인 SNP은 고혈압에서 14개, 수축기 혈압에서 18개, 이완기 혈압에서 31개 등이 유의하였고, 그 중 phenotype에서 한 개라도 p가 0.01 미만인 SNP만을 골라 Table 26에 정리하였다.

그 중 rs4510000(G<C)은 고혈압(p = 0.0028)에서 가장 유의하게 나타났고, rs8055256(G<A)은 수축기 혈압(p = 0.0056)에서, rs717840(A<G)은 이완기 혈압(p = 0.0007)로 유의하게 나타났다(Table 24).

Table 24. Genom-Wide association Study for *CDH13* gene

Chr	rs No.	Position	A1	A2	SBP			DBP			HT		
					MAF	β (SE)	p	MAF	β (SE)	p	MAF	OR(95%CI)	p
16	rs8055256	81253787	G	A	0.154	-2.176(0.78)	0.0056	0.154	-1.531(0.61)	0.0124	0.067	0.82(0.58-1.16)	0.2579
16	rs10492871	81578330	A	G	0.177	-0.863(0.76)	0.2554	0.177	-1.197(0.59)	0.0426	0.474	0.59(0.42-0.85)	0.0041
16	rs717840	81846488	A	G	0.403	1.405(0.58)	0.0155	0.403	1.539(0.45)	0.0007	0.228	1.33(1.04-1.70)	0.0220
16	rs9934005	82137699	A	G	0.268	0.544(0.66)	0.4069	0.268	0.679(0.51)	0.1859	0.405	1.50(1.15-1.96)	0.0029
16	rs11149578	82140245	A	G	0.227	-0.497(0.70)	0.4757	0.227	-1.412(0.54)	0.0091	0.435	0.89(0.67-1.19)	0.4353
16	rs4510000	82142657	G	C	0.283	0.982(0.62)	0.1136	0.283	0.907(0.48)	0.0605	0.150	1.47(1.14-1.90)	0.0028
16	rs8061801	82142877	A	G	0.305	0.679(0.61)	0.2628	0.305	0.756(0.47)	0.1093	0.094	1.43(1.12-1.83)	0.0048
16	rs11645264	82159785	A	G	0.231	-0.867(0.68)	0.2041	0.231	-1.706(0.53)	0.0013	0.199	0.83(0.62-1.11)	0.2042
16	rs8050973	82159834	T	C	0.294	-0.403(0.63)	0.5250	0.294	-1.481(0.49)	0.0027	0.218	0.93(0.71-1.21)	0.5757
16	rs889494	82357082	A	G	0.271	1.383(0.67)	0.0386	0.271	1.595(0.52)	0.0022	0.358	1.16(0.89-1.53)	0.2789
16	rs707236	82360661	A	T	0.271	1.206(0.66)	0.0699	0.271	1.525(0.52)	0.0032	0.193	1.10(0.84-1.45)	0.4766

1) Chr : chromosome position, A1 : minor allele, A2 : major allele, MAF : minor allele frequency, OR : odds ratio, 95%CI : 95% confidence interval, β : linear regression coefficient, SE : standard error

2) Adjustment were Age, Sex

IV. 고 찰

본 연구는 참여자 12,745명 중 무작위로 추출된 993명 (남자 : 560명, 여자 : 433명)을 대상으로 Affymetrix Genome-wide Human SNP array 5.0을 이용한 Genome-Wide association Study(유전 전장체 연관성 분석)를 통해 한국인 고혈압과 수축기혈압, 이완기 혈압과 유전적 요인간의 연관성을 살펴보고자 하였다.

다중 선형 회귀분석을 이용하여 수축기 혈압과 500K SNP의 연관성을 분석 시행한 결과, 대상자 전체에서 가장 유의하게 나온 rs958625(C<A)는 5q14.3에 CDH12 유전자 안에 위치하여 있고, 남자와 여자에서 모두 유의하게 나타났으며, AA genotype의 수축기 평균에서 보다 CA genotype에서 평균이 유의하게 낮아졌고, genotype 결과역시 남자와 여자 모두에서도 유의하게 낮은 평균을 보여 주었다. 그러나 CC genotype의 수축기 평균은 CA genotype에 비해 높았다. 이 결과는 CC genotype의 수가 5개미만으로 적어 수축기 평균을 잘 반영하지 못하는 것으로 보인다. 남자에서 가장 유의하게 나타난 rs10490437은 대상자 전체와도 같은 결과를 보였고, genotype별 평균에서도 평균이 유의하게 낮아지는 것을 볼 수 있었다. 여자에서 유의하게 나타났던 rs11896016 또한 대상자 전체에서 같은 결과를 보였고, genotype별 평균에서 수축기 평균이 유의하게 올라갔다.

이완기 혈압과 500K SNP와의 연관성 분석에서 17q21.2에 위치한 rs7220322(G<C)가 가장 유의했고, 이는 남자에서 이완기 혈압과 양의 관계

로, 여자에선 음의 관계로 유의하게 나타났으며, genotype 결과 역시 남자와 여자에서 같은 결과를 보였다. 이는 성별에 따른 교호작용이나, 유전자의 다른 기전으로 여겨진다. 남자에서 유의성을 보인 rs4541776(G<A)은 대상자 전체와 같은 결과를 보였고, genotype별 이완기 혈압의 평균은 감소하였다. rs11126551(G<A)는 여자뿐 아니라 대상자 전체에서도 이완기 혈압이 증가하는 경향을 보였다.

로지스틱 회귀분석을 이용하여 고혈압 환자-대조군 연구를 통해 고혈압과 500K SNP의 연관성을 분석 시행한 결과, 3q27.3에 위치한 rs2016872(C<T)가 대상자 전체에서 가장 유의하게 나타났고, 남자와 여자에서도 유의하게 나타났다. 이 결과는 genotype 결과에서도 모두 OR은 유의하게 증가하였다. 고혈압의 남자에서 유의했던 rs10930701(G<C)은 대상자 전체의 분석결과에서도 유의했으며 genotype 결과에서도 OR은 유의하게 증가하였고, 여자에서 유의하게 나타났던 rs1610304(G<A)는 대상자 전체와 같이 OR은 증가하였다. genotype에서도 여성에서 AA genotype에 비해 GA genotype은 높은 OR을 가졌고, 대상자 전체에서 GG genotype은 그 수가 5 미만으로 그 값은 위양성일 수 있다.

본 연구에서 수축기 혈압과 가장 유의한 결과를 보인 rs958625 SNP은 *CDH12*(cadherin 12, type 2 (N-cadherin 2)) 유전자에 속해 위치해 있다. *CDH12* 유전자에 속하는 SNP들의 연관성 결과에서, 조금이라도 유의성을 보인 14개 SNP들의 LD block을 보았을 때, 6개의 SNP가 2개씩 3개의 LD block을 이루고 나머지 SNP는 block으로 묶이지 않고 독립적으로

위치해 있었다. 이 유전자는 칼슘-의존(calcium-dependent)하는 세포-세포 접착(cell-cell adhesion)을 중재하기 위해 필요한 막 단백질(membrane protein)의 카드헤린 상과(cadherin superfamily)로부터 유형 2 (type 2)로 분류된 카드헤린을 암호화(encode) 한다(Tanigara et al, 1994). 이 유전자는 특히 뇌(brain)의 중추신경계(central nervous system)에서 발현되어지는 것으로 알려져 있고, N-카드헤린(N-cadherin)은 간, 심장, 근육, 신장, 폐 그리고, 신경에서도 발현 한다(Linnemann et al, 1994; Selig et al, 1995; Selig et al, 1997). 카드헤린 유전자들 중 *CDH13*(cadherin 13, H-cadherin (heart)) 유전자는 혈압과 고혈압의 후보 유전자로써 GWAS연구에서 보고된 바 있으나, *CDH12*는 혈압과 고혈압의 후보 유전자로 제시되지는 않았던 것으로 앞으로 이 결과에 대한 재현성 연구(replication study)를 통해 타당성을 확인하여야 할 것이다.

여성의 수축기 혈압에서 가장 유의한 결과를 보인 rs11896016 이외에도 rs12988769, rs13000184, rs7576886, rs4850070등 상위 20 안에 든 이 SNP은 여성의 이완기 혈압에서도 $p < 0.01$ 유의수준에서 유의한 결과를 나타냈으며, 여성의 고혈압에서도 유의수준 $p < 0.05$ 의결과를 보였다. 위 SNP를 Haploview package를 통해 LD block을 보았을 때, 이 SNP들은 하나의 block으로 묶여 있어 강한 연쇄상불균형 상태에 있다고 볼 수 있다. 이 SNP은 *COLEC11*(collectin sub-family member 11) 유전자에 내에 위치하고 있고, 칼슘-의존 렉틴(calcium-dependent (C-type) lectin)의 상과(superfamily)에 속한다(Gupta and Surolia, 2007). *CL-K1*(collectin kidney 1)으로도 알려져 있는 이 유전자는 혈액안의 순환과 연관 있으며, 특히 평

활근(vascular smooth muscle)에서 검출되었다. 또한, 장의 파네스 세포(intestinal Paneth cell), 신장의 사구체간질 세포(mesangial cells of kidney), 췌장 도 D 세포(pancreatic islet D cell), 및 두뇌의 신경(neurons of the brain)에서 발현 되었다(Keshi et al, 2006; Motomura et al, 2008). 이 유전자는 최근에 발견되어진 유전자로 질병과의 연관성 연구가 전무하며, 이 유전자 역시 후보유전자로 제시되지 않았던 것으로 본 연구의 재현성 연구를 통해 타당성을 확인하여야 할 것이다.

GWAS를 통해 고혈압과 관련이 있다고 이미 보고되어진 유전자를 본 연구에서 비교하여 후보유전자의 재현성(replication)을 고찰해 보고자 하였다. Levy et al(2007)은 미국의 Framingham Heart Study 100K project를 통해 수축기 혈압과 이완기 혈압에서 유의한 것으로 밝혀진 SNP 과 The Wellcome Trust Case Control Consortium(2007)에서 7가지 일반적인 질병과의 연구에서 고혈압과 관련하여 가장 유의했던 SNP, Org E et al(2008)에서도 고혈압과, 수축기혈압과 관련성이 밝혀진 SNP에서 본 연구에서 관찰되어진 SNP은 12개였고, 그중 이완기 혈압에서 보고되었던 rs10491334는 고혈압과, 고혈압과 연관성 있다고 보고된 rs2398162는 이완기 혈압과 $p < 0.05$ 미만에서 유의성을 보였을 뿐 나머지는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 선행연구들은 미국인과 유럽인등 서양인을 대상으로 연구되었고, 이들은 한국인과 유전적 배경이 다르기 때문에 다른 결과가 나왔을 것으로 여겨진다.

서양인과의 결과에서와 달리, 한국인에게서 유의하였다고 발표된

rs17249754(A<G)는 본 연구에서도 수축기 혈압과 이완기 혈압에서 $p < 0.01$ 의 유의 수준에서 유의한 결과를 나타냄으로써, 이 SNP과 한국인에서 혈압과 연관성이 있다는 증거를 보여준 것으로 여겨진다(Cho et al, 2009).

본 연구는 한국인의 고혈압을 대상으로 한 500K GWAS 분석을 진행한 연구로써 혈압이 다인자성 질환임에도 불구하고 수축기 혈압과 유의한 연관성을 보인 SNP을 찾았고, 기존에 언급되지 않았던 새로운 유전자를 제시하였음에 그 의의가 있다고 여겨진다. GWAS 분석을 통해 밝혀진 유전자 및 SNP은 고혈압 및 혈압의 유전적 요인을 규명할 뿐만 아니라, 이 유전자 및 SNP를 통해 진단기술의 개발과 개인의 위험 대립유전자(risk allele)의 보유를 파악함으로써 고혈압 예측에 유전적인 요인에 대한 정보를 포함시키는 등의 활용이 이루어진다면 고혈압 및 고혈압으로 인한 질병의 예방, 진단 및 치료 등의 전반적인 영역에서 효과적으로 이용될 수 있을 것이라 기대 된다.

고혈압 및 혈압에 미치는 영향중 연령이 차지하는 부분이 가장 크다는 점에서 고혈압 및 혈압과 GWAS 분석 결과가 유전적 요인의 차이만으로 설명되는 것이라고 볼 수 없으며, 이 때문에 제시된 결과가 위양성일 수 있다. 또한 표본의 수의 제한으로 충분한 유전자형을 확보하지 못하여 그 차이를 명확하게 나타낼 수 없는 한계를 가질 수 있다.

또한, 단순히 유전적인 요인이나 환경적인 요인에 의해 질병이 발생하는 것이 아니라 유전적 요인을 가지고 있거나 가지고 있지 않다고 하더

라고 어떠한 교호작용으로 인해 고혈압이 발생할 것이다(Williams et al, 1991).

고혈압 및 혈압과 유전적 요인을 더욱 명확하게 규명하기 위하여 앞으로 연령과 실제 고혈압 환자에서 충분한 표본의 수를 가지고, 환자-대조군 연구(case-control study) 및 양적 형질 연구(quantitative trait study)를 통해 이 연구 결과의 타당도를 검증해야 할 것이고, 또한 본 연구에서 제시한 SNP 및 후보 유전자의 재현성과 연관성을 평가하기 위한 연구가 계속적으로 진행 되어야 할 것으로 생각 된다. 또한, 고혈압 및 혈압은 유전적인 요인뿐만 아니라 환경적인 요인에서 영향을 받기 때문에 유전-환경 상호작용에 대한 연구가 진행 되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 993명 (남자 : 560명, 여자 : 433명)을 대상으로 Affymetrix Genome-wide Human SNP array 5.0을 이용한 Genome-Wide association Study(유전 전장체 연관성 분석)를 통해 한국인의 혈압과 고혈압의 유전적 요인간의 연관성을 살펴보고자 하였으며 주요 연구 결과는 다음과 같았다.

다중 선형 회귀분석을 이용하여 수축기 혈압과 500K SNP의 연관성을 분석 시행한 결과, 대상자 전체에서 가장 유의하게 나온 rs958625(C<A)는 5q14.3에 *CDH12* 유전자 안에 위치하여 있고, 남자와 여자에서 모두 유의하게 나타났으며, genotype 결과역시 남자와 여자 모두에서도 유의하게 낮은 평균을 보여 주었다. rs958625가 위치한 *CDH12* 유전자는 뇌의 중추 신경계에서 발현되어지는 것으로 알려져 있고, N-카드헤린(N-cadherin)은 간, 심장, 근육, 신장, 폐 그리고, 신경에서도 발현 한다.

여성의 수축기 혈압에서 가장 유의한 결과를 보인 rs11896016 이외에도 rs12988769, rs13000184, rs7576886, rs4850070등 상위 20 안에 든 이 SNP은 여성의 이완기 혈압에서도 $p < 0.01$ 유의수준에서 유의한 결과를 나타냈으며, 여성의 고혈압에서도 유의수준 $p < 0.05$ 의결과를 보였다. 하나의 LD block으로 묶여 있어 강한 연쇄상불균형 상태에 있다고 볼 수 있다. SNP가 속한 *COLEC11* 유전자는 혈액안의 순환과 연관 있으며, 특히 평활근(vascular smooth muscle)에서 검출된다.

문헌고찰에서 GWA연구를 통해 혈압 및 고혈압과 관련이 있다고 보

고된 SNP을 본 연구에서 연관성을 확인한 결과, 서양인에서 보고되었던 rs10491334과 rs2398162는 이완기 혈압과 $p < 0.05$ 미만에서 유의성을 보였을 뿐 나머지는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 한국인에서 보고된 rs17249754(A<G)는 본 연구에서도 수축기 혈압과 이완기 혈압에서 $p < 0.01$ 의 유의 수준에서 유의한 결과를 보였다.

본 연구는 한국인의 고혈압을 대상으로 한 500K GWAS 분석을 한 연구로써 고혈압이 다인자성 질환임에도 불구하고 유의한 연관성을 보인 SNP을 찾았고, 기존에 언급되지 않았던 새로운 유전자를 제시하였음에 그 의의가 있다고 여겨진다.

연구의 제한점으로는 고혈압 및 혈압과 GWAS 분석 결과가 유전적 요인의 차이만으로 설명되는 것이라고 볼 수 없으며, 이 때문에 제시된 결과가 위양성일 수 있고, 표본의 수의 제한으로 충분한 유전자형을 확보하지 못하여 그 차이를 명확하게 나타낼 수 없는 한계를 가질 수 있으며, 또한, 고혈압은 어떠한 교호작용으로 인해서도 발생 할 수 있을 것이다.

고혈압 및 혈압과 유전적 요인을 더욱 명확하게 규명하기 위하여 앞으로 연령과 실제 고혈압 환자에서 충분한 표본의 수를 가지고, 환자-대조군 연구 및 양적 형질 연구를 통해 이 연구 결과의 타당도를 검증하는 등, SNP 및 후보 유전자의 재현성연구와 유전-환경 상호작용에 대한 연구가 진행 되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

국민건강영양조사,2007

보건복지부, 한국보건사회연구원, 2006. 국민건강 영양조사 제3기 (2005);
총괄

사망 원인 통계 자료 통계청.2005

주리, 정종학 . 생활양식과 혈압의 관련성.예방의학학회지.1997

Arar N, Nath S, Thameem F, Bauer R, Voruganti S, Comuzzie A, Cole
S, Blangero J, MacCluer J, Abboud H.Genome-wide scans for
microalbuminuria in Mexican Americans: the San Antonio Family
Heart Study. Genet Med. 2007 Feb;9(2):80-7.

Barkley RA, Chakravarti A, Cooper RS, Ellison RC, Hunt SC, Province
MA, Turner ST, Weder AB, Boerwinkle E; Family Blood Pressure
Program. Positional identification of hypertension susceptibility
genes on chromosome 2. Hypertension. 2004 Feb;43(2):477-82.
Epub 2004 Jan 19.

Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, Shaw N,
Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Nemesh J, Ziaugra L,
Friedland L, Rolfe A, Warrington J, Lipshutz R, Daley GQ,
Lander ES. Characterization of single-nucleotide polymorphisms
in coding regions of human genes. Nat Genet. 1999
Jul;22(3):231-8

- Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, Clark AJ. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med*. 1994 Jun 9;330(23):1629-33
- Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban HJ, Yoon D, Lee MH, Kim DJ, Park M, Cha SH, Kim JW, Han BG, Min H, Ahn Y, Park MS, Han HR, Jang HY, Cho EY, Lee JE, Cho NH, Shin C, Park T, Park JW, Lee JK, Cardon L, Clarke G, McCarthy MI, Lee JY, Lee JK, Oh B, Kim HL. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet*. 2009 May;41(5):527-34. Epub 2009 Apr 26.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52. Epub 2003 Dec 1.
- Choi KM, Park HS, Han JH, Lee JS, Lee J, Ryu OH, Lee KW, Cho KH, Yoon D, Baik SH, Choi DS, Kim SM. Prevalence of prehypertension and hypertension in a Korean population:

- Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *J Hypertens.* 2006 Aug;24(8):1515-21
- Darovic, Gloria Oblouk. Hemodynamic Monitoring: Invasive and Noninvasive Clinical Application. W.B. Saunders Company, 2002
- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension.* 2004 Oct;44(4):398-404. Epub 2004 Aug 23.
- Gupta G, Surolia A. Collectins: sentinels of innate immunity. *Bioessays.* 2007 May;29(5):452-64. Review.
- Havlik RJ. Predictors of hypertension. Population studies. *Am J Hypertens.* 1991 Nov;4(11)
- Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet.* 2005 Feb;6(2):95-108. Review.
- Hottenga JJ, Whitfield JB, Posthuma D, Willemsen G, de Geus EJ, Martin NG, Boomsma DI. Genome-wide scan for blood pressure in Australian and Dutch subjects suggests linkage at 5P, 14Q, and 17P. *Hypertension.* 2007 Apr;49(4):832-8. Epub 2007 Feb 26
- Keshi H, Sakamoto T, Kawai T, Ohtani K, Katoh T, Jang SJ, Motomura W, Yoshizaki T, Fukuda M, Koyama S, Fukuzawa J, Fukuoh A, Yoshida I, Suzuki Y, Wakamiya N. Identification and characterization of a novel human collectin CL-K1. *Microbiol*

- Immunol. 2006;50(12):1001-13.
- Korea National Statistical Office, 2008
- Krushkal J, Ferrell R, Mockrin SC, Turner ST, Sing CF, Boerwinkle E. Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation*. 1999 Mar 23;99(11):1407-10.
- Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, Newton-Cheh C, Wang TJ, Hwang SJ, Vasani RS, Mitchell GF. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. *BMC Med Genet*. 2007 Sep 19;8 Suppl 1:S3.
- Linnemann D, Gaardsvoll H, Dalseg AM, Zhernosekov D, Lundgren T, Edvardsen K, Bock E. Characterization of N-cadherin messenger RNA and polypeptide expression in rat. *Int J Dev Neurosci*. 1994 Aug;12(5):441-50.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990 Mar 31;335(8692):765-74.
- Motomura W, Yoshizaki T, Ohtani K, Okumura T, Fukuda M, Fukuzawa J, Mori K, Jang SJ, Nomura N, Yoshida I, Suzuki Y, Kohgo Y, Wakamiya N. Immunolocalization of a novel collectin CL-K1 in murine tissues. *J Histochem Cytochem*. 2008 Mar;56(3):243-52. Epub 2007 Nov 26.

- O'Connor DT, Zhu G, Rao F, Taupenot L, Fung MM, Das M, Mahata SK, Mahata M, Wang L, Zhang K, Greenwood TA, Shih PA, Cockburn MG, Ziegler MG, Stridsberg M, Martin NG, Whitfield JB. Heritability and genome-wide linkage in US and Australian twins identify novel genomic regions controlling chromogranin A: implications for secretion and blood pressure. *Circulation*. 2008 Jul 15;118(3):247-57. Epub 2008 Jun 30.
- Ong KL et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007;49:69-75
- Ong E, Eyheramendy S, Juhanson P, Gieger C, Lichtner P, Klopp N, Veldre G, Döring A, Viigimaa M, Söber S, Tomberg K, Eckstein G; KORA, Kelgo P, Rebane T, Shaw-Hawkins S, Howard P, Onipinla A, Dobson RJ, Newhouse SJ, Brown M, Dominiczak A, Connell J, Samani N, Farrall M; BRIGHT, Caulfield MJ, Munroe PB, Illig T, Wichmann HE, Meitinger T, Laan M. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. *Hum Mol Genet*. 2009 Mar 20.
- Ranade K, Hinds D, Hsiung CA, Chuang LM, Chang MS, Chen YT, Pesich R, Hebert J, Chen YD, Dza V, Olshen R, Curb D, Botstein D, Cox DR, Risch N. A genome scan for hypertension susceptibility loci in populations of Chinese and Japanese origins.

- Am J Hypertens. 2003 Feb;16(2):158-62.
- Sabatti C, Service S, Freimer N. (2003) False discovery rate in linkage and association genome screens for complex disorders. Genetics. 2003 Jun;164(2):829-33.
- Selig S, Bruno S, Scharf JM, Wang CH, Vitale E, Gilliam TC, Kunkel LM. Expressed cadherin pseudogenes are localized to the critical region of the spinal muscular atrophy gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Apr 25;92(9):3702-6.
- Selig S, Lidov HG, Bruno SA, Segal MM, Kunkel LM. Molecular characterization of Br-cadherin, a developmentally regulated, brain-specific cadherin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Mar 18;94(6):2398-403.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature. 2007 Jun 7;447(7145):661-78.
- Tanihara H, Sano K, Heimark RL, St John T, Suzuki S. Cloning of five human cadherins clarifies characteristic features of cadherin extracellular domain and provides further evidence for two structurally different types of cadherin. Cell Adhes Commun. 1994 Apr;2(1):15-26.
- Wang Y, O'Connell JR, McArdle PF, Wade JB, Dorff SE, Shah SJ, Shi X, Pan L, Rampersaud E, Shen H, Kim JD, Subramanya AR, Steinle NI, Parsa A, Ober CC, Welling PA, Chakravarti A, Weder AB,

- Cooper RS, Mitchell BD, Shuldiner AR, Chang YP. From the Cover: Whole-genome association study identifies STK39 as a hypertension susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 6;106(1):226-31
- Westfall, P.H. and Wolfinger, R.D. (2000) Closed Multiple Testing Procedures and PROC MULTTEST Observations, SAS Institute Inc.
- WHO : WHO Health Report series. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. 2003.
- Williams, R.R., Hunt, S.C., Hasstedt, S.J., Hopkins, P.N., Wu, L.L., Berry, T.D., Stults, B.M., Barlow, G.K., Schumacher, M.C., Lifton, R.P. et al.: (1991) Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? *Hypertension*, 18 (Suppl 3), I29 - I37.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.
- Yoav Benjamini; Yosef Hochberg (1995) Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*,

57;1; 289-300.

Zhou L, Xue YM, Luo R, Gao F. [Association of insertion/deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene with hypertensive type 2 diabetes mellitus] Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2002 Sep;22(9):808-10. Chinese.

ABSTRACT

A Genome-wide Association Study of Blood Pressure and Hypertension in a Korean Population

Cho, Heeyoun

Graduate School of

Public Health Yonsei University

Hypertension is associated with multiple adverse health risks. Several genome wide association studies (GWAS) for hypertension and blood pressure have identified some candidate genes in Western populations. We tested the association between SNPs and blood pressure/hypertension in Korean population.

The study subjects for the GWAS were 993 Korean adults (560 men and 433 women) including 183 hypertensives. SNPs for this study were genotyped on Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0 for each subject. 346,019 single nucleotide polymorphisms (SNPs) tested adjusted age and sex after quality control.

rs958625 (C<A, located *CDH12* (5q14.3)) passed adjustment for multiple testing and had the strongest association ($p = 1.22E-07$) with systolic blood pressure among Korean. 5 SNPs significant under $p = 1 \times 10^{-4}$ level located *COLEC11* gene (2p25.3) was observed on systolic blood pressure in Korean women.

Cadherin-12 (*CDH12*) is expressed specifically in central nervous system neurons. Also, Collectin subfamily member 11 (*COLEC11*) is a collectin that circulates in the blood.

This study also examined replications of several reported SNPs other studies. There was no significant association of reported SNPs in the caucasian population with blood pressure and hypertension. However, rs17249754 (A<G) which reported recently study of Korean were detected this study with blood pressure.

This study indicated one statistically significant SNP associated to SBP but it showed weak evidence of association. Therefore, not only replication studies with larger sample population but also gene-environment interaction studies are need to identify genetic variants that affect blood pressure and hypertension.